

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/002948

International filing date: 17 February 2005 (17.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-042171  
Filing date: 18 February 2004 (18.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 07 April 2005 (07.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

17.02.2005

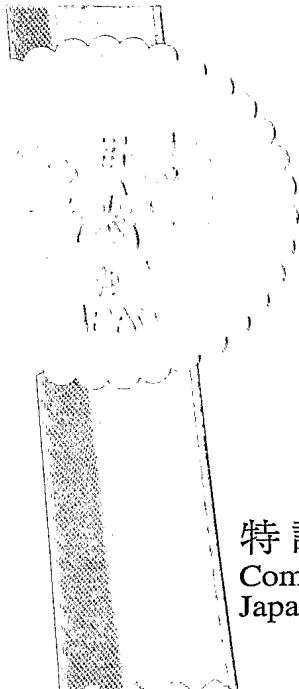
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 2 月 1 8 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 4 2 1 7 1  
[ST. 10/C]: [ J P 2 0 0 4 - 0 4 2 1 7 1 ]

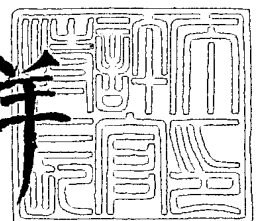
出 願 人  
Applicant(s): 萬有製薬株式会社



特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

2 0 0 5 年 3 月 2 4 日

小 川 洋



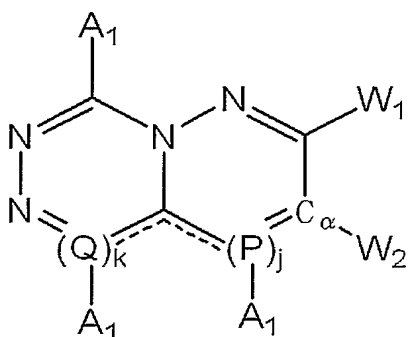
【書類名】 特許願  
【整理番号】 0407  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 C07D471/04  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 高橋 敏行  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 金谷 章生  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 鶴田 滋  
【発明者】  
    【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番 内 萬有製薬株式会社 つくば研究所  
    【氏名】 善本 亮  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000005072  
    【住所又は居所】 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号  
    【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社  
    【代表者】 平手 晴彦  
    【電話番号】 (03)3270-3222  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 013077  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】

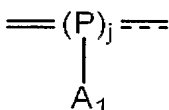


(I)

〔式中、 $A_1$  は、同一又は異なって、水素原子、置換基群  $\alpha$  より選択される基を 1 若しくは 2 有していてもよい置換基群  $\beta$  より選択される基又は置換基群  $\gamma$  より選択される基を 1 若しくは 2 有していてもよいフェニル基又はヘテロアリール基を示し、 $j$  が 1 である場合には、 $P$  は炭素原子を示し、 $j$  が 0 である場合には、

式 (III-1)

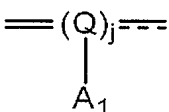
【化 2】



(III-1)

は、二重結合を示し、 $k$  が 1 である場合には、 $Q$  は炭素原子を示し、 $k$  が 0 である場合には、式 (III-2)

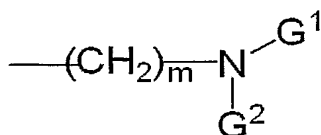
【化 3】



(III-2)

は、二重結合を示し、 $W_1$  及び  $W_2$  は、 $A_1$  又は  $E-O-W$  を示し、ここで、 $E$  は、置換基群  $\delta$  より選択される基を 1 乃至 3 有していてもよいフェニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一若しくは異なって 1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 乃至 3 含有する 5 員若しくは 6 員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基とアリール基とが縮合した縮合環式芳香族複素環基を示すか（但し、 $W_1$  及び  $W_2$  が同時に  $A$  又は  $E-O-W$  となることはない）、或いは、 $j$  が 1 であり、かつ、 $P$  が  $CH$  である場合には、 $P$ 、 $C_\alpha$  及び  $W_2$  が一緒になって形成するフェニル基を示すか、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって、1 乃至 3 有するヘテロアリール基を示し、 $j$  及び  $k$  は、0 又は 1 を示し（但し、 $j$  及び  $k$  が共に 0 又は 1 となる場合を除く）、 $W$  は、式 (III-1)

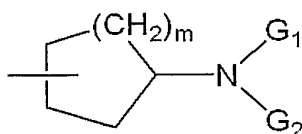
## 【化 4】



(II-1)

、式 (I I - 2)

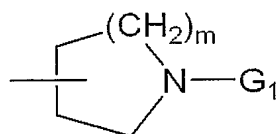
## 【化 5】



(II-2)

又は式 (I I - 3)

## 【化 6】



(II-3)

を示し、 $G_1$  及び  $G_2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基（該低級アルキル基はさらにハロゲン原子で置換されていてもよい）又はシクロアルキル基を示すか、或いは、 $G_1$ 、 $G_2$  及び該  $G_1$ 、 $G_2$  に互いに隣接する窒素原子とが一緒になって形成する 5 乃至 8 員のヘテロ環（該ヘテロ環は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を環内に有していてもよい）又はビシクロ環を示し、 $m$  は 2 乃至 4 の整数を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

置換基群  $\alpha$  : アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基（該低級アルキル基はさらにハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該低級シクロアルキル基は、さらに、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級シクロアルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい）、アリールオキシ基、アラリルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基、アルカノイル基、アルキルチオ基、

置換基群  $\beta$  : アミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該シクロアルキル基は、さらに、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基はさらに、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級シクロアルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい）

置換基群  $\gamma$  : アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルキル基（該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置

換されていてもよい)、低級アルコキシ基(該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい)、低級シクロアルコキシ基(該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい)、アリールオキシ基、アラリルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ基、アルキルアミノスルホニル基又はアリールアミノスルホニル基

置換基群  $\delta$ : ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基

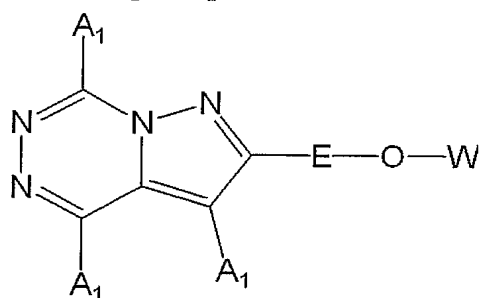
【請求項 2】

E がフェニル基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基である請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

式 (I) が下記式 (I-1)

【化 7】



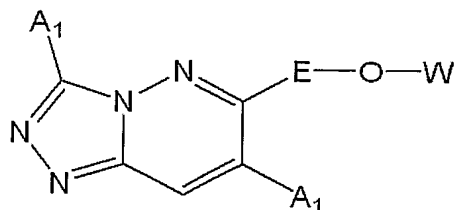
(I-1)

で表される請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

式 (I) が下記式 (I-2)

【化 8】



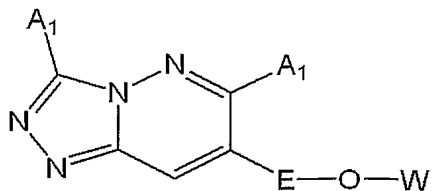
(I-2)

で表される請求項 1 又は 2 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

式 (I) が下記式 (I-3)

【化 9】



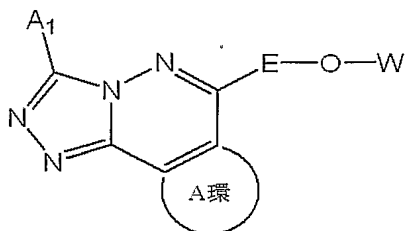
(I-3)

で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

式 (I) が下記式 (I-4)

【化 10】



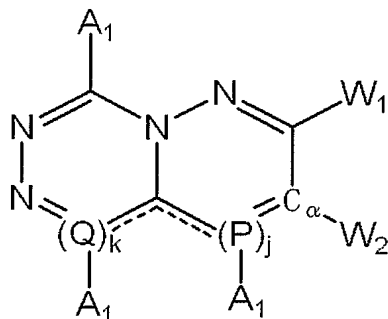
(I-4)

[式中、A 環は、フェニル基又は含窒素 5 乃至 6 員ヘテロアリアルを示す] で表される請求項 1 又は 2 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

式 (I)

【化 11】



(I)

で表される化合物が、

2- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、

2- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン・トリフルオロ酢酸塩、

3-メチル-2- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、

3-エチル-2- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、

7-メチル-2- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、

7- (5-メチル-イソキサゾール-3-イル) -2- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] -3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、

7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3 a  
H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、  
3-メチル-7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェ  
ニル-3 a H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、  
3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル] 7-(ピ  
リジン-3-イル)-3 a H-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリ  
アゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1,  
2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2  
, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチ  
ル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]  
-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1  
, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2  
-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3  
-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-メチル-3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェ  
ニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1,  
2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3, 6-ジメチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-  
[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-メチル-3-フェニル-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]  
-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d  
] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
4-(ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6  
-イル)-フェノール、  
4-(ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6  
-イル)-フェノール、  
3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリ  
ド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-フェニル-6-[6-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-ピリジン-3-イル  
メトキシ]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1  
, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3  
-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2  
-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリ  
ド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d  
] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、



3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド  
[3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド  
[2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリア  
ゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2  
, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチ  
ル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]  
-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2  
, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2,  
4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチ  
ル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-7-メチ  
ル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリ  
アゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチ  
ル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-6-メチ  
ル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3, 6-  
ジメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1,  
2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2  
, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1,  
2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メ  
チル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリア  
ゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2  
, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル  
-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル  
-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2,  
4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-7-メチル  
-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-6-メチル  
-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、

7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3, 6-ジメチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン  
である化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の化合物を有効成分とするヒスタミン受容体 H<sub>3</sub> アンタゴニスト又はインバーサアゴニスト。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載のヒスタミン受容体 H<sub>3</sub> アンタゴニスト。

【請求項 10】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載のヒスタミン受容体 H<sub>3</sub> インバーサアゴニスト。

【請求項 11】

請求項 1 乃至 7 のいずれかに記載の化合物を有効成分とする、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬の分野において有用な含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体に関する。この化合物は、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗物質として作用し、各種の循環器系疾患、神経系疾患、代謝系疾患等の予防薬又は治療薬として有用である。

【背景技術】

【0002】

哺乳動物を始めとする生物において、生理学的に活性な内因性因子であるヒスタミンは、神経伝達物質として機能し、広範囲にわたる薬理活性を有することが明らかとなっている（例えば、非特許文献1参照）。

免疫組織化学的研究により後視床下部の結節乳頭核にヒスタミン作動性（産生）細胞体が存在し、また、ヒスタミン神経繊維が脳内の非常に広い範囲に投射していることが明らかとなっており、ヒスタミンの多様な薬理作用を裏付けている（例えば、非特許文献2参照）。

後視床下部の結節乳頭核におけるヒスタミン作動性神経の存在は、脳機能においてヒスタミンが特に視床下部の機能（睡眠、覚醒リズム、内分泌、摂食・摂水行動、性行動など）に関連する生理機能の制御に重要な役割を果たしていることを示唆している（例えば、非特許文献3参照）。

覚醒状態の維持に関連する脳の領域、例えば大脳皮質への投射が存在することは、覚醒状態または覚醒—睡眠のサイクルの調整する際の役割を示唆する。海馬または扁桃様複合体のような多くの辺縁構造に対する投射が存在することは、自律神経の調節、情緒、動機づけられた行動の制御及び学習・記憶過程での役割を示唆する。

ヒスタミンは、産生細胞より放出されると細胞膜表面上または標的細胞内の受容体と称される特定の高分子と作用することによりその薬理作用を発揮し、種々の身体機能の調整を行っている。これまでに4種のヒスタミン受容体が見出されている。特に、ヒスタミンの中樞及び末梢の神経機能に関与する受容体として、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体の存在が種々の薬理学・生理学的研究により示されてきたが（例えば、非特許文献4参照。）、近年になり、ヒト及び齧歯類ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体遺伝子が同定され、その存在が明らかとされた（例えば、非特許文献5参照）。

ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体は中樞または末梢神経細胞のシナプス前膜に存在して自己受容体として機能し、ヒスタミンの放出を制御するとともに、他の神経伝達物質の放出をも制御することが示されている。即ち、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体作動薬または拮抗薬或いは逆作動薬は、神経終末からのヒスタミン、ノルアドレナリン、セロトニン、アセチルコリン或いはドーパミンなどの遊離調整を行っていることが報告されている。例えば、（R）-（ $\alpha$ ）-メチルヒスタミンのような作動薬によりこれら神経伝達物質の放出は抑制され、またチオペラミド（Thiopramide）のような拮抗剤或いは逆作動性薬により促進される（例えば、非特許文献6参照）。

最近の研究により、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体は受容体発現細胞・組織または発現細胞・組織由来の膜画分において、更には生体内において非常に高い恒常的活性（内因性作動性因子、例えばヒスタミンが不在の状態を観察される活性）を有することが示されている（例えば、非特許文献7参照）。

これらの恒常的活性は、逆作動性薬により抑制されることが報告されている。例えば、チオペラミド或いはシプロキシファンより、恒常的な自己受容体活性が抑制され、その結果、神経終末よりの神経伝達物質の放出、例えばヒスタミンの放出・遊離が促進される。

ラット動物実験において、ヒスタミン合成酵素（ヒスチジンデカルボキシラーゼ）の高度な選択的阻害剤がその覚醒を阻害することから、ヒスタミンが行動的覚醒を調整する上で機能していることが示されている。また、ネコにおいて、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体作動薬である（R）-（ $\alpha$ ）-メチルヒスタミンの投与は、深い徐波の睡眠を増加させる（例えば

、非特許文献 8 参照)。

逆に、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドは、用量依存的に覚醒状態を増加させる。また、チオペラミドは徐波及びレム睡眠を減少させる (非特許文献 9 参照)。

また、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドまたは GT-2331 は、ナルコレプシー犬の情動脱力発作及び睡眠を減少させる (例えば、非特許文献 10 参照。) これらの知見は、H<sub>3</sub> 受容体が覚醒—睡眠の調整及び睡眠障害を伴う疾患に関与していることを示唆しており、選択的 H<sub>3</sub> 作動薬または拮抗剤、或いは逆作動薬が睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患 (例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、うつ病、統合失調症) の治療に有用である可能性を示唆する。

ラット動物実験において、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドまたは GT-2331 の投与は、学習障害 (LD) 注意欠陥多動性障害 (ADHD) 様症状を改善させる (例えば、非特許文献 11 参照)。これらの知見は、選択的 H<sub>3</sub> 作動薬または拮抗剤、或いは逆作動薬が、学習障害又は注意欠陥他動性障害の治療及び／又は予防に有用である可能性を示唆する。

ラット動物実験において、脳室内にヒスタミンを投与することにより摂食行動が抑制されることから、ヒスタミンが摂食行動調整に関与していることが示唆されている (例えば、非特許文献 12 参照)。

ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドは、用量依存的に摂食行動を抑制する。また、チオペラミドは脳内ヒスタミンの遊離を促進する (例えば、非特許文献 13 参照)。

これらの知見は、H<sub>3</sub> 受容体は摂食行動調整に関与していること、及び H<sub>3</sub> 拮抗剤或いは逆作動薬が、摂食障害・肥満・糖尿病・やせ・高脂血症等の代謝系疾患の予防または治療に有用である可能性を示唆する。

ラット動物実験において、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体作動薬である (R) - (α) - メチルヒスタミンの投与は、基礎拡張期血圧を用量依存的に低下させる。また、これらの作用はヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドにより拮抗される (例えば、非特許文献 14 参照)。

これらの知見は、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体が、血圧、心拍、心臓血管の拍出量の調整に関与していることを示唆しており、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体作動薬または拮抗剤或いは逆作動薬が、高血圧・各種心疾患等の循環器系疾患の予防または治療に有用である可能性を示唆する。

ラット動物実験において、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体作動薬である (R) - (α) - メチルヒスタミンの投与は、対物認識テスト及び受動退避テストにおける対物認識力・学習効果を低下させる。一方、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドは、スコポラミン誘発健忘症試験において、同薬剤による健忘を、用量依存的に軽減させる (例えば、非特許文献 15 参照)。

これらの知見は、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗剤或いは逆作動薬が、記憶・学習障害を伴う各種疾患、例えばアルツハイマー病・パーキンソン病或いは注意欠陥・多動性症等の予防または治療に有用である可能性を示唆する。

マウス動物実験において、ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬或いは逆作動薬であるチオペラミドは、電撃刺激により誘導される痙攣またはペンチレンテトラゾール (PTZ) により誘発されるてんかん様発作を用量依存的に抑制することが示されている (例えば、非特許文献 16 及び 17 参照)。

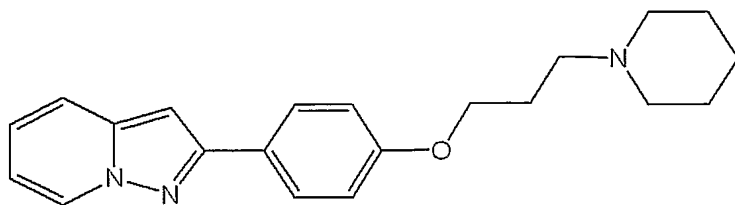
これらの知見はヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗薬或いは逆作動薬が、てんかんまたは中枢性痙攣の予防または治療に有用である可能性を示唆している。

ヒスタミン H<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を有し、かつ、本発明に係る化合物と構造上近似する化合

物としては、例えば、下記式 (A-1)

【0003】

【化1】



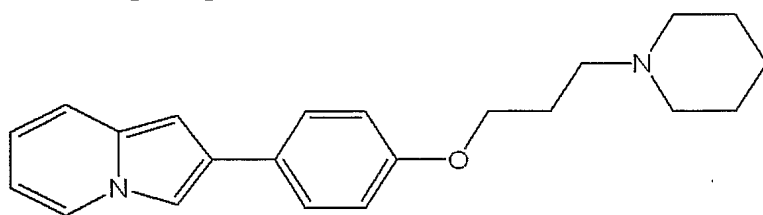
(A-1)

【0004】

又は下記式 (A-2)

【0005】

【化2】



(A-2)

【0006】

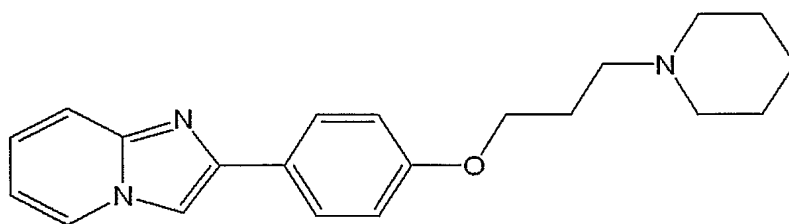
で表わされる化合物が記載されている (例えば、特許文献1 参照)。

【0007】

また、本発明に係る化合物としては、例えば、下記式 (B)

【0008】

【化3】



(B)

【0009】

で表わされる化合物が記載されている (例えば、特許文献2 参照)。

上記式 (A-1)、(A-2)、(B) と本発明に係る化合物 (I) とは、いずれも双環基又は3環性基の置換基として、4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル基を有している点で共通しているが、双環基又は3環性基の有する窒素原子の位置及び該双環基に含まれる窒素原子の個数は、式 (A-1)、(A-2) 又は (B) と本発明に係る化合物 (I) とでは異なり、かつ、上記特許文献1 及び2 には、本発明に係る化合物 (I) の有する双環基又は3環性基を有する化合物がヒスタミン受容体H3拮抗作用を有するとの記載はなく、また、これを示唆する記載もない。

【0010】

【特許文献1】WO01/74814号公報

【0011】

【特許文献2】WO01/74815号公報

【非特許文献1】ライフ・サイエンス (Life Science)、17巻、1975年、p503

【非特許文献2】ジャーナル・オブ・コンプリヘンシブ・ニューロロジー (Journal of Comprehensive Neurology)、273巻、283頁

【非特許文献3】プログレス・イン・ニューロバイオロジー (Progress in Neurobiology)、63巻、637頁 (2001年)

【非特許文献4】トレンドズ・イン・ファーマコロジカルサイエンス (Trends in Pharmacological Science)、8巻、24ページ (1986年)

【非特許文献5】モレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology)、55巻、1101ページ (1999年)

【非特許文献6】トレンドズ・イン・ファーマコロジカルサイエンス (Trends in Pharmacological Science)、19巻、177頁 (1998年)

【非特許文献7】ネイチャー (Nature)、408巻、860頁

【非特許文献8】ブレイン・リサーチ (Brain Research)、523巻、325頁 (1990年)

【非特許文献9】ライフ・サイエンス (Life Science)、48巻、2397頁 (1991年)

【非特許文献10】スリープ (Sleep)、24巻、要旨集 A23頁 (2001年)

【非特許文献11】ビヘイビアル・ブレイン・リサーチ (Behavioral Brain Research)、131巻、151頁 (2002年)

【非特許文献12】ブレイン・リサーチ (Brain Research)、793巻、279ページ (1998年)

【非特許文献13】ライフ・サイエンス (Life Science)、69巻、469頁 (2001年)

【非特許文献14】ジャーナル・オブ・フィジオロジー・アンド・ファーマコロジー (Journal of Physiology and Pharmacology)、49巻、191頁 (1998年)

【非特許文献15】ビヘイビアル・ブレイン・リサーチ (Behavioural Brain Research)、104巻、147頁 (1999年)

【非特許文献16】ユーロピアン・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (European Journal of Pharmacology)、234巻、129頁 (1993年)

【非特許文献17】ファーマコロジー・バイオケミストリー・アンド・ビヘイビア (Pharmacology, Biochemistry and Behavior)、68巻、735頁 (2001年)

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0012】

本発明は、ヒスタミンがヒスタミンH<sub>3</sub>受容体に結合することを拮抗する作用或いはヒスタミンH<sub>3</sub>受容体に有する恒常的活性を抑制する活性を有する新規含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体を提供するとともに、これを用いた肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、睡眠障害や睡眠障害を伴う各種疾患、例えば特発性過眠症、反復性過眠症、真性過眠症、ナルコレプシー、睡眠時周期性四肢運動障害、睡眠時無呼吸症候群、概日リズム障害、慢性疲労症候群、レム睡眠障害、高齢者不眠、夜勤勤労者睡眠不衛生、特発性不眠症、反復性不眠症、真性不眠症、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運

動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0013】

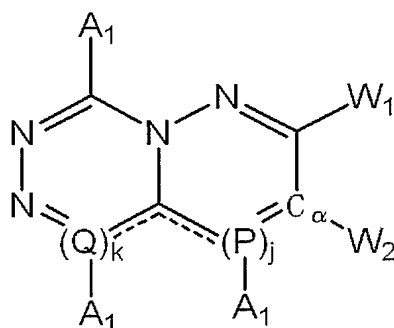
本発明者らは、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体へのヒスタミンの結合を阻害する化合物を開発すべく鋭意検討を行い、本発明に係る化合物がヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗薬及び／又は逆作動薬としての作用を有することを特徴とする含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体が文献未記載の新規物質であり、又、該化合物を含む特定化合物がヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗剤あるいは逆作動薬として有効であることを見だし、かかる知見に基づいて本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

式(I)

【0014】

【化4】



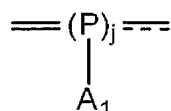
(I)

【0015】

[式中、A<sub>1</sub>は、同一又は異なって、水素原子、置換基群αより選択される基を1若しくは2有していてもよい置換基群βより選択される基又は置換基群γより選択される基を1若しくは2有していてもよいフェニル基又はヘテロアリール基を示し、jが1である場合には、Pは炭素原子を示し、jが0である場合には、式(III-1)

【0016】

【化5】



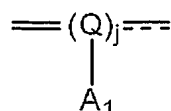
(III-1)

【0017】

は、二重結合を示し、kが1である場合には、Qは炭素原子を示し、kが0である場合には、式(III-2)

【0018】

【化6】



(III-2)

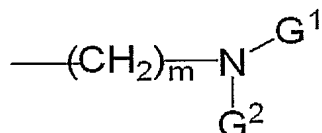
【0019】

は、二重結合を示し、W<sub>1</sub>及びW<sub>2</sub>は、A<sub>1</sub>又はE-O-Wを示し、ここで、Eは、置換基群δより選択される基を1乃至3有していてもよいフェニル基又は窒素原子、酸素原子

及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一若しくは異なって1若しくは2以上、好ましくは1乃至3含有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基とアリール基とが縮合した縮合環式芳香族複素環基を示すか（但し、 $W_1$  及び  $W_2$  が同時に A 又は  $E-O-W$  となることはない）、或いは、 $j$  が1であり、かつ、 $P$  が  $CH$  である場合には、 $P$ 、 $C_\alpha$  及び  $W_2$  が一緒になって形成するフェニル基を示すか、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって、1乃至3有するヘテロアリール基を示し、 $j$  及び  $k$  は、0又は1を示し（但し、 $j$  及び  $k$  が共に0又は1となる場合を除く）、 $W$  は、式 (I I-1)

【0020】

【化7】



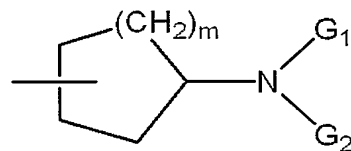
(II-1)

【0021】

、式 (I I-2)

【0022】

【化8】



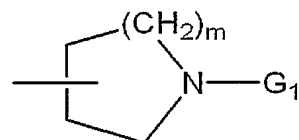
(II-2)

【0023】

又は式 (I I-3)

【0024】

【化9】



(II-3)

【0025】

( $G_1$  及び  $G_2$  は、同一又は異なって、低級アルキル基（該低級アルキル基は、ハロゲン原子で置換されていてもよい）又はシクロアルキル基を示すか、或いは、 $G_1$ 、 $G_2$  及び該  $G_1$ 、 $G_2$  に互いに隣接する窒素原子とが一緒になって形成する5乃至8員のヘテロ環（該ヘテロ環は、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基を環内に有していてもよい）又はビスシクロ環を示し、 $m$  は2乃至4の整数を示し、置換基群  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  及び  $\delta$  は、以下の意味を示す。

置換基群  $\alpha$  : アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基（該低級アルキル基はさらにハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルキル基（該低級シクロアルキル基は、さらに、ハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級アルコキシ基（該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい）、低級シクロアルコキシ基（該低級シクロアルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい）、アリールオキシ基、アラリルオキシ



基、アリール基、ヘテロアリール基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基、アルカノイル基又はアルキルチオ基を示す。

置換基群  $\beta$  : アミノ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルコキシ基、低級シクロアルコキシ基、該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級シクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、さらに、ハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基 (該低級アルコキシ基はさらに、ハロゲン原子で置換されていてもよい) 又は低級シクロアルコキシ基 (該低級シクロアルコキシ基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい) を示す。

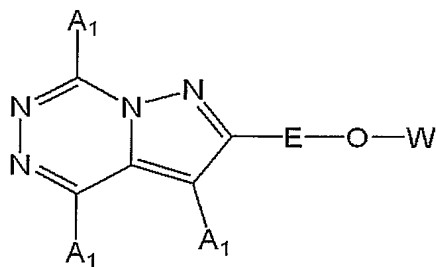
置換基群  $\gamma$  : アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン原子、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級シクロアルキル基 (該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい)、低級アルコキシ基 (該低級アルコキシ基は、さらにハロゲン原子又はヒドロキシ基で置換されていてもよい)、低級シクロアルコキシ基 (該低級アルキル基は、さらにハロゲン原子で置換されていてもよい)、アリールオキシ基、アラリルオキシ基、アリール基、ヘテロアリール基、モノ低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルボキサミド基、アリールカルボキサミド基、ヘテロアリールカルボキサミド基、アルカノイル基、アルキルチオ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ基、アルキルアミノスルホニル基又はアリールアミノスルホニル基を示す。

置換基群  $\delta$  : ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロ低級アルコキシ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、カルボキシ基、低級アルカノイル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(2) 式 (I) が下記式 (I-1)

【0026】

【化10】



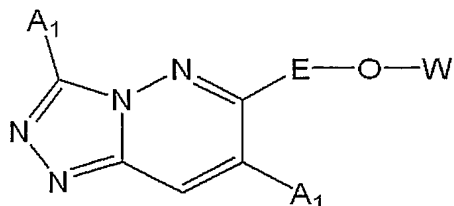
(I-1)

で表される前記 (1) 又は (2) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(3) 下記式 (I-2)

【0027】

## 【化 1 1】



(I-2)

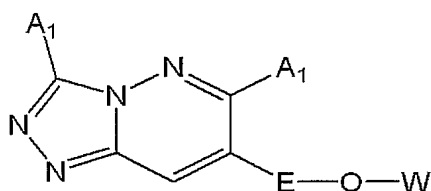
## 【0028】

で表される前記 (1) 又は (2) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(4) 下記式 (I-3)

## 【0029】

## 【化 1 2】



(I-3)

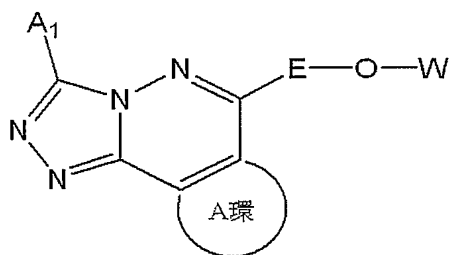
## 【0030】

で表される前記 (1) 又は (2) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、

(5) 下記式 (I-4)

## 【0031】

## 【化 1 3】



(I-4)

## 【0032】

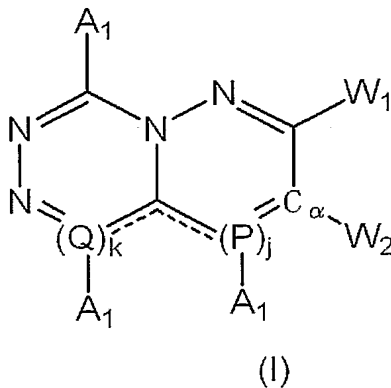
[式中、A環は、低級アルキル基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ニトロ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を該A環内に1乃至4有していてもよいフェニル基又は5乃至6員の含窒素ヘテロアリアル基を示す] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩、

(6) Eがフェニル基、ピリミジル基、ピリダジル基、ピラジニル基又はピリジル基である前記 (1) 乃至 (5) のいずれかの請求項

(7) 式 (I)

## 【0033】

【化 1 4】



## 【0034】

で表される化合物が、

2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、  
 2-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン・トリフルオロ酢酸塩、  
 3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、  
 3-エチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、  
 7-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、  
 7-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、  
 7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、  
 3-メチル-7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、  
 3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-7-(ピリジン-3-イル)-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン、  
 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、  
 7-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、  
 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、  
 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3-トリフルオロメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、  
 3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、  
 3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、  
 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、  
 6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3-イル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、  
 7-メチル-3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン、

ニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3, 6-ジメチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-メチル-3-フェニル-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
4-(ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-フェノール、  
4-(ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イル)-フェノール、  
3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-フェニル-6-[6-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-ピリジン-3-イルメトキシ]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-7-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチ

ルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -6-メチル  
ルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3, 6-ジメチル  
ルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -3-メチル  
ルー [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6- [4- (3-ピロリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
3-メチル-7- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-メチル  
- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-メチル  
- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン、  
6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -7-メチル  
- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -6-メチル  
- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
7- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3, 6-ジメチル  
ルー [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン、  
6- [4- (1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ) -フェニル] -3-メチル  
ルー [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

である前記 (1) 乃至 (6) のいずれかに記載の化合物、

(8) 前記 (1) 乃至 (7) のいずれかに記載の化合物を有効成分とするヒスタミン受容体 H3 アンタゴニスト又はインバーサアゴニスト、

(9) 前記 (1) 乃至 (7) のいずれかに記載の化合物を有効成分とするヒスタミン受容体 H3 アンタゴニスト、

(10) 前記 (1) 乃至 (7) のいずれかに記載の化合物を有効成分とするヒスタミン受容体 H3 インバーサアゴニスト、

(11) 前記 (1) 乃至 (7) のいずれかの請求項に記載の化合物を有効成分とする、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤、に関する。

#### 【発明の効果】

#### 【0035】

本発明に係る化合物 (I) 又はその薬学的に許容される塩は、本発明に係る化合物 (I) 又はその薬学的に許容される塩は、強力なヒスタミン受容体 H3 アゴニスト又はインバ

ースアゴニスト活性を有しており、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の治療及び／又は予防に有用である。

#### 【発明の実施の形態】

##### 【0036】

以下に本明細書において用いられる用語の意義を説明し、本発明に係る化合物についてさらに説明する。

「アリール基」とは、例えばフェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、アントリル基等の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

##### 【0037】

「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

##### 【0038】

「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

##### 【0039】

「アルコキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

##### 【0040】

「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、等が挙げられる。

##### 【0041】

「アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1つが、前記アルキルスルホニル基で置換された基を意味し、例えば、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、プロピルスルホニルアミノ基、イソプロピルスルホニルアミノ基、ブチルスルホニルアミノ基、sec-ブチルスルホニルアミノ基、tert-ブチルスルホニルアミノ基、N-メチル-メチルスルホニルアミノ基、N-メチル-エチルスルホニルアミノ基、N-メチル-プロピルスルホニルアミノ基、N-メチル-イソプロピルスルホニルアミノ基、N-メチル-ブチルスルホニルアミノ基、N-メチル-sec-ブチルスルホニルアミノ基、N-メチル-tert-ブチルスルホニルアミノ基、N-エチル-メチルスルホニルアミノ基、N-エチル-エチルスルホニルアミノ基、N-エチル-プロピルスルホニルアミノ基、N-エチル-イソプロピルスルホニルアミノ基、N-エチル-ブチルスルホニルアミノ基、N-エチル-sec-ブチルスルホニルアミノ基、N-エチル-tert-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

「シクロ低級アルキルスルホニル基」とは、前記「炭素数3乃至9のシクロアルキル基」とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えば、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、シクロオクチルスルホニル基、シクロノニルスルホニル基が挙げられる。

【0042】

「アラルキル基」とは、前記アリール基を有する前記低級アルキル基を意味し、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基等が挙げられる。

【0043】

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子からなる群より選択されるヘテロ原子を該基内、1乃至3有する5乃至7員の単環を意味するか、又は該単環のヘテロアリール基とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環のヘテロアリール基を意味し、例えばフリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基等が挙げられる。

【0044】

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

【0045】

「アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アミノ基の水素原子の1つが、前記アルコキシカルボニル基で置換された基を意味し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、ブトキシカルボニルアミノ基、sec-ブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、ペンチルオキシカルボニルアミノ基、N-メチルーメトキシカルボニルアミノ基、N-メチルーエトキシカルボニルアミノ基、N-メチループロポキシカルボニルアミノ基、N-メチルーイソプロポキシカルボニルアミノ基、N-メチルーブトキシカルボニルアミノ基、N-メチルーsec-ブトキシカルボニルアミノ基、N-メチルーtert-ブトキシカルボニルアミノ基、N-エチルーメトキシカルボニルアミノ基、N-エチルーエトキシカルボニルアミノ基、N-エチループロポキシカルボニルアミノ基、N-エチルーイソプロポキシカルボニルアミノ基、N-エチルーブトキシカルボニルアミノ基、N-エチルーsec-ブトキシカルボニルアミノ基、N-エチルーtert-ブトキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。

【0046】

「ヒドロキシアルキル基」とは、前記低級アルキル基中の水素原子の1つが、ヒドロキシ基で置換された基を意味し、例えばヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルーエチル基等が挙げられる。

【0047】

「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0048】

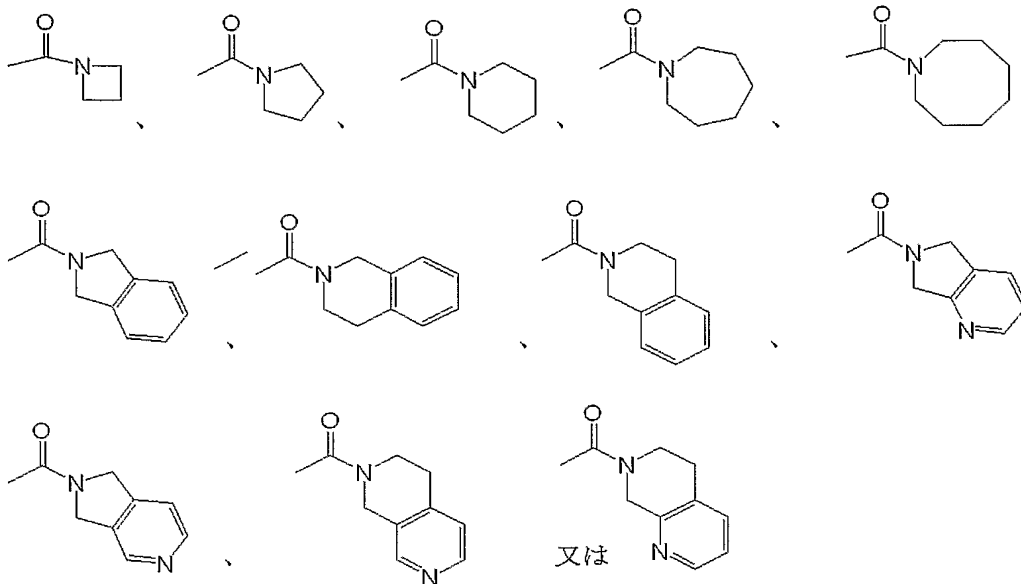
「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換

されたカルバモイル基を意味し、「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えばジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。

また、「ジ低級アルキルカルバモイル基」には、カルバモイル基を構成する窒素原子と該窒素原子に結合した同一又は異なる低級アルキル基が一緒になって、5乃至8員の単環を構成する場合、或いは該単環とベンゼン環若しくはピリジン環とが縮合した双環を構成する場合も含まれ、具体的には、例えば、下記式

【0049】

【化15】



【0050】

で表される基等を意味する。

【0051】

「アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基又はtert-ブチルアミノ基等が挙げられる。

【0052】

「ジアルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が挙げられる。

【0053】

「アミノアルキル基」とは、前記アルキル基を構成する水素原子の1つが、アミノ基で置換された基を意味し、例えばアミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基等が挙げられる。

【0054】

「アルカノイル基」とは、前記アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

「アルカノイルアミノ基」とは、前記アルカノイル基とアミノ基とが結合した基を意味し、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、ペンタノイルアミノ基、N-メチルーアセチルアミノ基、N-メチループロパノイルアミノ基、N-メチルーブタノイルアミノ基、N-メチルーペンタノイルアミノ基、N-エチルーアセチルアミノ基、N-エチループロパノイルアミノ基、N-エチルーブタノイルアミノ基、N-



エチルーペンタノイルアミノ基等が挙げられる。

【0055】

「モノ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルボニルオキシ基を意味し、例えば、メチルアミノカルボニルオキシ基、エチルアミノカルボニルオキシ基、プロピルアミノカルボニルオキシ基、イソプロピルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

【0056】

「ジ低級アルキルアミノカルボニルオキシ基」とは、前記低級アルキル基でジ置換されたカルボニルオキシ基を意味し、例えば、ジメチルアミノカルボニルオキシ基、ジエチルアミノカルボニルオキシ基、ジイソプロピルアミノカルボニルオキシ基、エチルメチルアミノカルボニルオキシ基等が挙げられる。

「アルキルチオ基」とは、前記アルキル基と硫黄原子とが結合した基を意味し、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、プロプルチオ基、イソプロピルチオ基等が挙げられる。

【0057】

「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至9のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

「シクロアルコキシ基」とは、前記アルコキシ基の有するアルキル基が、炭素数3乃至9のシクロアルキル基で置換された基を意味し、例えばシクロプロポキシ基、シクロブトキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基等が挙げられる。

【0058】

「アリールオキシ基」とは、前記アリール基に酸素原子が結合した基を意味し、例えばフェノキシ基、ナフタレン-1-イルオキシ基、ナフタレン-2-イルオキシ基等が挙げられる。

【0059】

「ヘテロアリールオキシ基」とは、前記定義の「ヘテロアリール基」とオキシ基とが結合した基を意味し、例えば、フラン-2-イルオキシ基、フラン-3-イルオキシ基、チオフェン-2-イルオキシ基、チオフェン-3-イルオキシ基、1H-ピロール-2-イルオキシ基、1H-ピロール-3-イルオキシ基、1H-イミダゾール-2-イルオキシ基、1H-イミダゾール-4-イルオキシ基、3H-イミダゾール-4-イルオキシ基、4H-[1, 3, 4] トリアゾール-3-イルオキシ基、2H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルオキシ基、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルオキシ基、チアゾール-2-イルオキシ基、チアゾール-4-イルオキシ基、チアゾール-5-イルオキシ基、ピリジン-2-イルオキシ基、ピリジン-3-イルオキシ基、ピリジン-4-イルオキシ基、ピリミジン-2-イルオキシ基、ピリミジン-4-イルオキシ基、ピリミジン-5-イルオキシ基、ピリダジン-3-イルオキシ基、ピリダジン-4-イルオキシ基、2H-ピラゾール-3-イルオキシ基、1H-ピラゾール-4-イルオキシ基、1H-ピラゾール-5-イルオキシ基、ピラジン-3-イルオキシ基、ピラジン-4-イルオキシ基、キノリン-2-イルオキシ基、キノリン-3-イルオキシ基、キノリン-4-イルオキシ基、イソキノリン-1-イルオキシ基、イソキノリン-3-イルオキシ基、イソキノリン-4-イルオキシ基、キナゾリン-2-イルオキシ基、キナゾリン-3-イルオキシ基、キノキサリン-2-イルオキシ基、キノキサリン-3-イルオキシ基、シンノリン-3-イルオキシ基、シンノリン-4-イルオキシ基、1H-ベンズイミダゾール-2-イルオキシ基、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-5-イルオキシ基、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-6-イルオキシ基、1H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン-7-イルオキシ基、ベンゾ[d]イソキサゾール-4-イルオキシ基、ベンゾ[d]イソキサゾール-5-イルオキシ基、ベンゾ[d]イソキサゾール-6-イルオキシ基、ベンゾオキサゾール-4-イルオキシ基、ベンゾオキサゾール-5-イルオキシ基、ベンゾオキサゾール-6-イルオキシ基等が挙げられる。

## 【0060】

「ヘテロアリールアルキル基」とは、前記ヘテロアリール基と前記アルキル基とが結合した基を意味し、例えば、フラン-3-イルメチル基、フラン-2-イルメチル基、フラン-3-イルエチル基、フラン-2-イルエチル基、フラン-3-イルプロピル基、フラン-2-イルプロピル基、チオフェン-3-イルメチル基、チオフェン-2-イルメチル基、チオフェン-3-イルエチル基、チオフェン-2-イルエチル基、チオフェン-3-イルプロピル基、チオフェン-2-イルプロピル基、1H-ピロール-3-イルメチル基、1H-ピロール-2-イルメチル基、1H-ピロール-3-イルエチル基、1H-ピロール-2-イルエチル基、1H-ピロール-3-イルプロピル基、1H-ピロール-2-イルプロピル基、1H-イミダゾール-4-イルメチル基、1H-イミダゾール-2-イルメチル基、1H-イミダゾール-5-イルメチル基、1H-イミダゾール-4-イルエチル基、1H-イミダゾール-2-イルエチル基、1H-イミダゾール-5-イルエチル基、1H-イミダゾール-4-イルプロピル基、1H-イミダゾール-2-イルプロピル基、1H-イミダゾール-5-イルプロピル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルメチル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-5-イルメチル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルエチル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-5-イルエチル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-4-イルプロピル基、1H-[1, 2, 3] トリアゾール-5-イルプロピル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルメチル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-5-イルメチル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルエチル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-5-イルエチル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イルプロピル基、1H-[1, 2, 4] トリアゾール-5-イルプロピル基、チアゾール-4-イルメチル基、チアゾール-3-イルメチル基、チアゾール-2-イルメチル基、チアゾール-4-イルエチル基、チアゾール-3-イルエチル基、チアゾール-2-イルエチル基、チアゾール-4-イルプロピル基、チアゾール-3-イルプロピル基、チアゾール-2-イルプロピル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イルメチル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イルエチル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-3-イルプロピル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルメチル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルエチル基、[1, 2, 4] チアジアゾール-5-イルプロピル基、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルメチル基、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルエチル基、[1, 3, 4] チアジアゾール-2-イルプロピル基等が挙げられる。

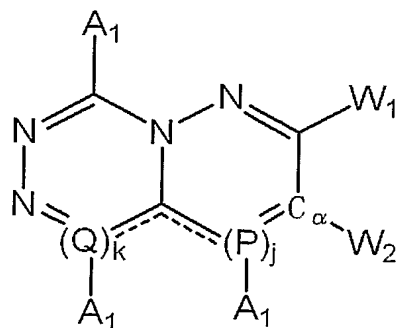
## 【0061】

「モノアリールカルバモイル基」とは、前記アリール基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、フェニルカルバモイル基等が挙げられる。

本発明に係る前記式 (I) についてさらに具体的に開示するため、式 (I)

## 【0062】

## 【化16】



(I)

## 【0063】

[式中、各記号は前記と同じ] において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説

明する。

【0064】

A<sub>1</sub> は、水素原子、置換基群  $\beta$  より選択される基又はフェニル基若しくはヘテロアリール基を示す。また、A<sub>1</sub> は置換基群  $\alpha$  からなる群より選択される基を1又は2有していてもよい。

A<sub>1</sub> が置換基群  $\beta$  より選択される基（該A<sub>1</sub> は置換基群  $\alpha$  からなる群より選択される基を1又は2有していてもよい）である場合には、A<sub>1</sub> としては、例えば、フェニル基、メチル基又は水素原子が好ましく、メチル基、水素がより好ましく、水素原子がさらに好ましい。

【0065】

A<sub>1</sub> が示す「ヘテロアリール基」とは、以下の（1）又は（2）で表される「ヘテロアリール基」を意味する。

（1）窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選択される1若しくは2以上、好ましくは1乃至3のヘテロ原子を有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基、

（2）上記（1）で示す単環式芳香族複素環基と前記アリール基とが縮合した縮合環式芳香族複素環基又は同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基

上記A<sub>1</sub> が示す「ヘテロアリール基」の（1）又は（2）である場合について、さらに具体的に説明する。

【0066】

A<sub>1</sub> が示す（1）「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって1若しくは2以上有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基」とは、具体的には、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、ピラジニル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基等が挙げられる。

【0067】

A<sub>1</sub> が示す（2）「単環式芳香族複素環基と前記アリール基とが縮合した縮合環式芳香族複素環基又は同一若しくは異なる該単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基」とは、A<sub>1</sub> が（1）で示す5員又は6員の単環式芳香族複素環基と前記定義の炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基とが縮合した基を意味するか、又は、同一若しくは異なる上記（1）で示す単環式芳香族複素環基が互いに縮合した縮合環式芳香族複素環基を意味し、より具体的には、例えば、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンズイミダゾリル基、イミダゾピリジル基、ベンゾフラニル基、ナフチリジニル基、1, 2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、オキサゾロピリジル基、ピリドチアゾリル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基、インドリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基又はプテリジニル基等が挙げられる。

W<sub>1</sub> 及びW<sub>2</sub> のうちの一方は、A<sub>1</sub> を示し、他方がE-O-Wを示すが、W<sub>1</sub> 及びW<sub>2</sub> が同時に、A<sub>1</sub> 又はE-O-Wとなることはない。

Eは、置換基群  $\delta$  より選択される基を1乃至3有していてもよい、フェニル基又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を同一又は異なって、1若しくは2以上、好ましくは1乃至3有する5員若しくは6員の単環式芳香族複素環基又は該単環式芳香族複素環基とアリール基とが縮合した縮合環式芳香族複素環基を示す。

E（該Eは、置換基群  $\delta$  からなる群より選択される基を1乃至3有していてもよい）としては、より具体的には、例えば、フェニル基、ピリミジル基、ピリジル基、ピリダジニル基

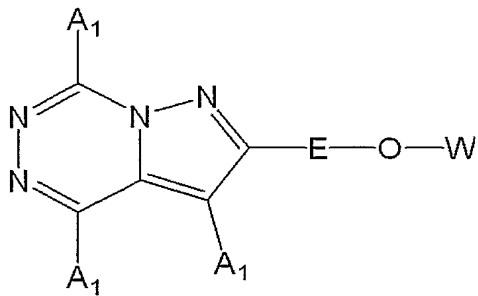
等が挙げられる。

【0068】

本発明に係る式 (I) で表される化合物は、例えば、下記式 (I-1)

【0069】

【化17】



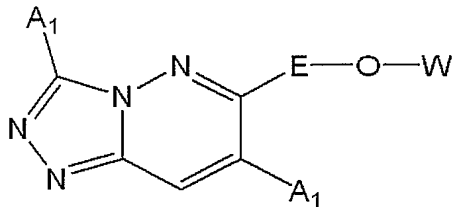
(I-1)

【0070】

、式 (I-2)

【0071】

【化18】



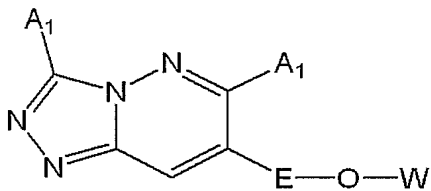
(I-2)

【0072】

、式 (I-3)

【0073】

【化19】



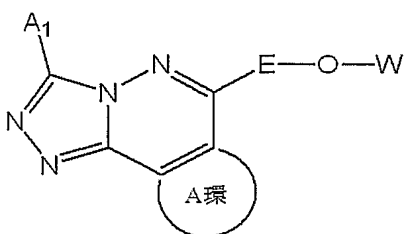
(I-3)

【0074】

、又は式 (I-4)

【0075】

【化20】



(I-4)

## 【0076】

[式中、各記号は、前記定義に同じ] で表される化合物を包含する。

## 【0077】

本発明に係る前記式 (I) に包含される式 (I-1)、(I-2)、(I-3) 又は (I-4) で表わされる化合物のうち、化合物 (I-2) 又は (I-3) が好ましく、(I-2) がより好ましい。

## 【0078】

式 (I-1) 中の  $A_1$  は、低級アルキル基、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群より選択されるヘテロ原子を1若しくは2以上、好ましくは1乃至3有していてもよいヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、炭素数1乃至6の低級アルキル基で1若しくは2置換されていてもよい）を示す。

## 【0079】

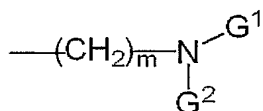
式 (I-1) 中の  $A_1$  が示すヘテロアリール基としては、例えば、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、オキサゾリル基、トリアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリダジニル基等が挙げられる。

## 【0080】

Wは、式 (II-1)

## 【0081】

## 【化21】

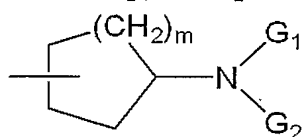


(II-1)

、式 (II-2)

## 【0082】

## 【化22】



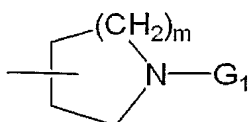
(II-2)

## 【0083】

又は式 (II-3)

## 【0084】

## 【化23】



(II-3)

## 【0085】

[式中、各記号は前記定義に同じ] を示す。

式 (I-4) 中の A 環は、低級アルキル基、低級アルキルカルボニルアミノ基、ニトロ基、低級アルコキシ基、ヒドロキシ基及びハロゲン原子からなる群より選択される置換基を該 A 環内に1乃至4有していてもよいフェニル基又は5乃至6員の含窒素ヘテロアリール基を示す。該 A 環としては、具体的には、例えば、フェニル基、ニトロフェニル基、ヒドロキシフェニル基、クロロフェニル基、フルオロフェニル基、メチルフェニル基、メトキ

シフェニル基、アセチルアミノフェニル基、ピラジニル基又はピリジル基等が挙げられる。

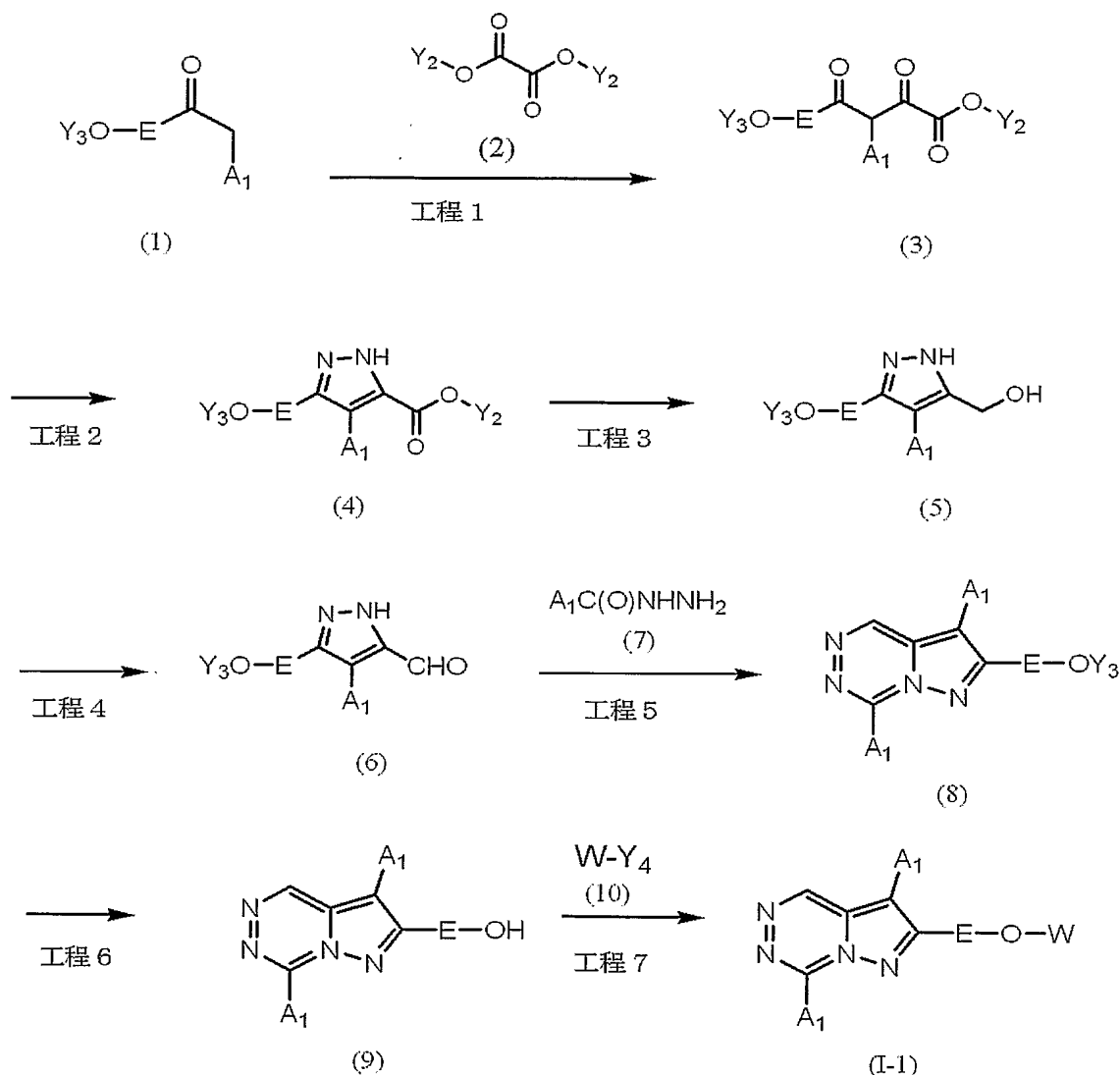
以下に本発明に係る化合物の製造方法について説明する。

本発明に係る化合物 (I) は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公知の方法に従って製造することができる。なお、本発明に係る化合物 (I) は、通常、液相における合成法のみならず、近年発達が目覚ましい例えばコンビナトリアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造することができる。

本発明に係る化合物 (I-1) は、例えば、以下の方法によって製造することができる。

【0086】

【化24】



【0087】

[式中、 $Y_2$  は、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を示し、 $Y_3$  は、低級アルキル基又はアラルキル基を示し、 $Y_4$  はハロゲン原子又はメタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基若しくはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基を示し、他の記号は前記と同じ意味を示す]

(工程 1)

本工程は、塩基の存在下、化合物 (1) とオキサレート誘導体 (2) とを反応させて、化合物 (3) を製造する方法である。

## 【0088】

化合物(1)における $Y_3$ は、前記定義の低級アルキル基又はアラルキル基を意味し、より具体的には、例えば、メチル基、エチル基、ベンジル基等が挙げられる。

## 【0089】

化合物(1)における $A_1$ は、前記定義と同様の基が挙げられる。

## 【0090】

化合物(2)における $Y_2$ は、直鎖若しくは分岐の低級アルキル基、シクロアルキル基又はアラルキル基を示す。

$Y_2$ が示す「直鎖の低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、メチル基、エチル基、 $n$ -プロピル基、 $n$ -ブチル基等が挙げられる。

## 【0091】

$Y_2$ が示す「分岐の低級アルキル基」としては、より具体的には、例えば、tert-ブチル基、2-メチルプロピル基等が挙げられる。

## 【0092】

$Y_2$ が示す「シクロアルキル基」としては、より具体的には、例えば、シクロヘキシル基等が挙げられる。

$Y_2$ が示す「アラルキル基」としては、より具体的には、例えば、ベンジル基等が挙げられる。

## 【0093】

本工程において用いられる化合物(2)の量は、化合物(1)1当量に対して通常1当量乃至過剰当量である。

## 【0094】

本工程において用いられる塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラザン等が挙げられ、これらのうち、水素化ナトリウムが好ましい。

本工程において用いられる塩基の量は、化合物(1)1当量に対して、通常1当量乃至過剰当量である。

## 【0095】

反応温度は、通常-50度乃至100度であり、好ましくは-20度乃至50度である。

## 【0096】

反応時間は、通常5分間乃至7日間であり、好ましくは30分間乃至24時間である。

## 【0097】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ヘキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

## 【0098】

このようにして得られる化合物(1)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

## (工程2)

本工程は、上記工程1で得られた化合物(3)とヒドラジンとを反応させて、化合物(4)を製造する方法である。

## 【0099】

本工程において用いられるヒドラジンの量は、化合物(3)1当量に対して、通常1当量乃至過剰当量である。

## 【0100】

反応温度は、通常0度乃至200度であり、好ましくは、室温乃至反応にもちいる溶媒の沸点までである。

## 【0101】

反応時間は、通常 30 分間乃至 7 日間であり、好ましくは、1 時間乃至 24 時間である。

【0102】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、エタノール、メタノール、酢酸等が挙げられる。

【0103】

このようにして得られる化合物 (4) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 3)

本工程は、上記工程 2 で得られた化合物 (4) の有するエステル基を還元して、化合物 (5) を製造する方法である。

【0104】

本工程において用いられる還元剤としては、具体的には、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素リチウム等が挙げられる。

【0105】

本工程において用いられる還元剤の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量であり、好ましくは、1 当量乃至 1.5 当量である。

反応温度は、通常 -50 度乃至 100 度であり、好ましくは、-20 乃至 50 度である。

【0106】

反応時間は、通常 5 分間乃至 24 時間であり、好ましくは、30 分間乃至 24 時間である。

【0107】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が挙げられる。

【0108】

このようにして得られる化合物 (5) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0109】

(工程 4)

本工程は、上記工程 3 で得られた化合物 (5) を酸化することによりアルデヒド化合物 (6) を製造する方法である。

本工程において用いられる酸化剤としては、具体的には、例えば、二酸化マンガン、酸化クロム、クロロクロム酸ピリジニウム、二クロム酸ピリジニウム、二酸化セレン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

本工程において用いられる酸化剤の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量であり、好ましくは、5 当量乃至 20 当量である。

【0110】

反応温度は、通常 0 度乃至 200 度であり、好ましくは 50 度乃至反応にもちいる溶媒の沸点までである。

【0111】

反応時間は、通常 5 分間乃至 7 日間であり、好ましくは 30 分間乃至 24 時間である。

【0112】

本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトン、ベンゼン、トルエン、キシレン等が挙げられる。

【0113】

このようにして得られる化合物 (6) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃



縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0 1 1 4】

(工程 5)

本工程は、塩基の存在下、上記工程 4 で得られた化合物 (6) とヒドラジド誘導体  $A_1 C(O)NHNH_2$  とを反応させることにより、化合物 (8) を製造する方法である。

【0 1 1 5】

本工程において用いられる塩基としては、具体的には、例えば、トリエチルアミン等が挙げられる。

【0 1 1 6】

本工程において用いられる塩基の量は、化合物 (6) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量であり、好ましくは、1 当量乃至 1.5 当量である。

【0 1 1 7】

本工程において用いられるヒドラジド誘導体 (7) の有する  $A_1$  としては、前記定義で示される基が挙げられるが、より具体的には、例えば、水素原子、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基、フェニル基、ピリジン-2-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-4-イル基、フラン-2-イル基、チオフェン-2-イル基、インドール-3-イル基、5-メチルイソキサゾール-3-イル基等が挙げられる。

【0 1 1 8】

ヒドラジド誘導体 (7) は、市販のものを用いるか、或いは、 $A_1 C(O)OY_5$  ( $Y_5$  は、メチル基、エチル基等の低級アルキル基を意味する。) で表されるエステル誘導体とヒドラジンとを、有機化学の分野で通常用いられる方法を用いて、エーテル等の反応溶媒中で反応させることにより得られたものなども本工程に用いることができる。

本工程において用いられるヒドラジド誘導体 (7) の量は、化合物 (6) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量であり、好ましくは 1 当量乃至 1.5 当量である。

反応温度は、通常 0 度乃至 200 度であり、好ましくは、50 度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

反応時間は、通常 5 分間乃至 7 日間であり、好ましくは 1 時間乃至 24 時間である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、キシレン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、キノリン等が挙げられる。

このようにして得られる化合物 (8) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0 1 1 9】

(工程 6)

本工程は、上記工程 5 で得られた化合物 (8) の有する  $Y_3$  を除去して、化合物 (9) を製造する方法である。

【0 1 2 0】

$Y_3$  の除去方法としては、具体的には、例えば、三臭化ホウ素、トリメチルシリルヨードを用いる方法が挙げられる。

【0 1 2 1】

本工程において用いられる三臭化ホウ素の量は、化合物 (8) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量であり、好ましくは、1.5 乃至 2 当量である。

反応温度は、通常 -20 度乃至 100 度であり、好ましくは、0 度乃至室温である。

反応時間は、通常 5 分間乃至 7 日間であり、好ましくは 1 時間乃至 24 時間である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等が挙げられる。

【0 1 2 2】

このようにして得られる化合物(9)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付することができる。

(工程7)

本工程は、

(工程7-1) 塩基の存在下、化合物(9)と化合物(10)  $W-Y_4$  とを反応させて、本発明に係る化合物(I-1)を製造するか、又は、

(工程7-2) 塩基の存在下、化合物(9)と化合物(10-1)  $W_p-Y_4$  (ここで、pは、前記式(II-1)、(II-2)又は(II-3)中のアミノ基の保護基を示す。)と反応させた後に、アミノ基の保護基を除去して、本発明に係る化合物(I-2)を製造する方法である。

本工程において用いられる化合物(10)又は(10-1)の量は、化合物(9)1当量に対して、通常1当量乃至過剰当量であり、好ましくは、1当量乃至1.5当量である。

#### 【0123】

化合物(9)との反応において、化合物(10-1)を用いた場合には、アミノ基の保護基の除去方法は、文献記載の方法(例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green著、第2版、John Wiley & Sons社、1991年、等)、それに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

本工程において用いられる塩基は、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基が挙げられる。

#### 【0124】

当該塩基の使用量としては、化合物(9)1当量に対して、通常1当量乃至過剰当量であり、好ましくは、1当量乃至過剰当量である。

反応温度は、通常0度乃至200度であり、好ましくは、室温乃至反応にもちいる溶媒の沸点までである。

反応時間は、通常5分間乃至7日間であり、好ましくは1時間乃至24時間である。

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、等が挙げられる。

#### 【0125】

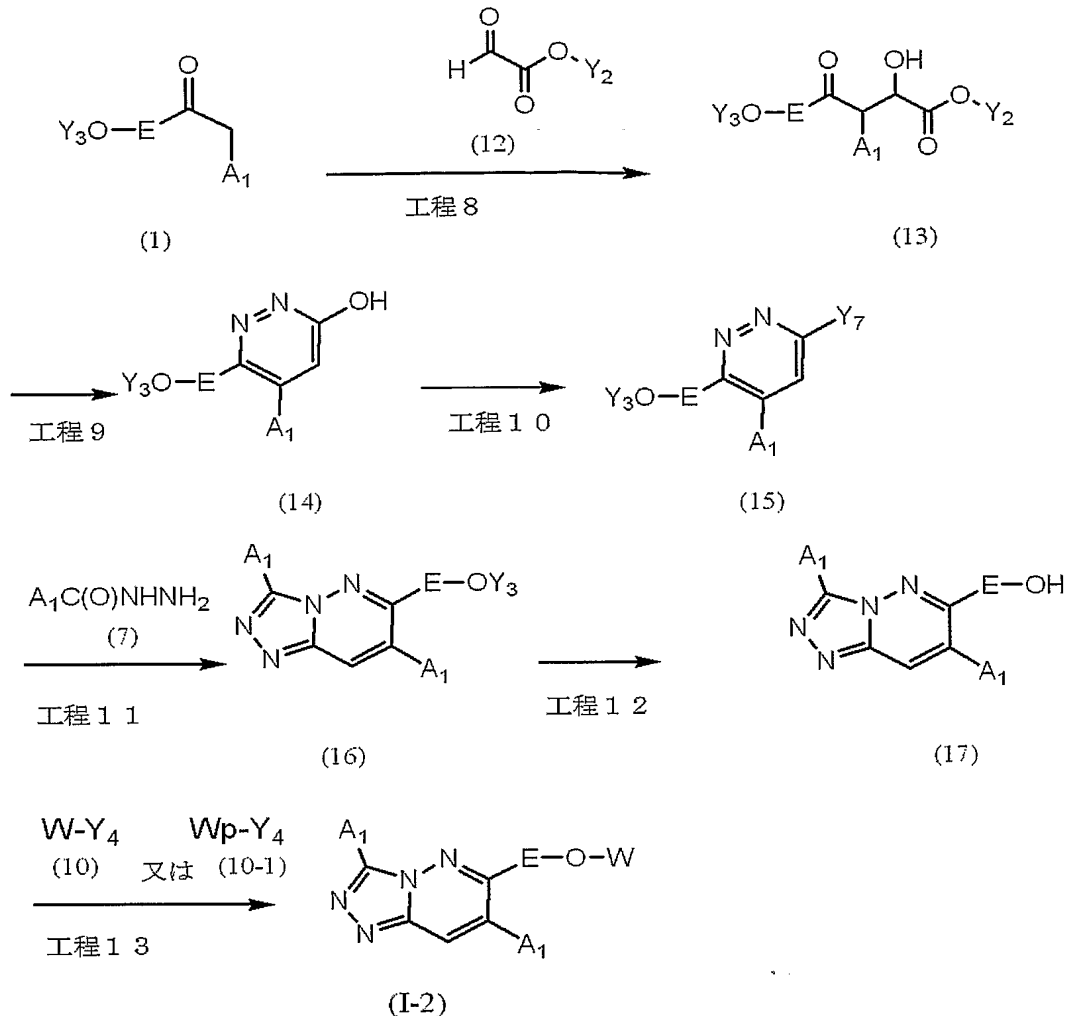
このようにして得られる本発明に係る化合物(I-2)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

#### 【0126】

本発明に係る化合物(I-2)は、また、以下の方法により製造することができる。

#### 【0127】

## 【化 25】



[式中、 $\text{Y}^7$  は脱離基を示し、他の記号は前記定義に同じ]

(工程 8) 本工程は、塩基の存在下、前記化合物 (1) と化合物 (12) とを反応させて、化合物 (13) を製造する方法である。

## 【0128】

本工程における反応は、前記工程 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

## 【0129】

このようにして得られる化合物 (13) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

## 【0130】

(工程 9) 本工程は、化合物 (13) とヒドラジンとを反応させて、化合物 (14) を製造する方法である。

## 【0131】

本工程における反応は、前記工程 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

## 【0132】

このようにして得られる化合物 (14) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

## 【0133】

(工程 10) 本工程は、化合物 (14) の有するヒドロキシ基を脱離基  $Y^7$  に変換して、化合物 (15) を製造する工程である。

【0134】

$Y^7$  としては、例えば、塩素原子等のハロゲン原子等の脱離基が挙げられる。

【0135】

$Y^7$  が塩素原子である場合には、化合物 (14) とオキシ塩化リンとを反応させることにより、化合物 (14) の有するヒドロキシ基を塩素原子に変換することができる。

【0136】

本工程において用いられるオキシ塩化リンの量は、化合物 (14) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量、好ましくは 10 乃至 20 当量である。

【0137】

反応温度は、通常 0 度乃至 200 度であり、好ましくは 50 度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

【0138】

反応時間は、通常 5 分間乃至 7 日間であり、好ましくは 1 時間乃至 24 時間である。

【0139】

本工程においては、オキシ塩化リンを用いる場合には、無溶媒で反応を行うことができる。また、反応溶媒を用いて反応を行ってもよく、用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素等が挙げられる。

【0140】

このようにして得られる化合物 (26) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0141】

(工程 11) 本工程は、化合物 (15) とヒドラジド誘導体 (7)  $A_1C(O)NHNH_2$  とを反応させることにより化合物 (16) を製造する方法である。

【0142】

ヒドラジド誘導体 (7) は、市販のものを用いるか、又は、 $A_1C(O)OY_5$  (各記号は前記と同意義を示す) で表わされる化合物とヒドラジンとを有機化学の分野で通常用いられる方法を用いて、エーテル等の溶媒中で反応を行うことによりヒドラジド誘導体 (7) を製造して、本工程に用いることもできる。

【0143】

本工程において用いられるヒドラジド誘導体 (7) の量は、化合物 (15) 1 当量に対して、通常 1 乃至過剰当量、好ましくは 1.5 乃至 2.0 当量である。

【0144】

反応温度は、通常 0 度乃至 200 度であり、好ましくは 100 度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

【0145】

反応時間は、通常 5 分間乃至 24 時間であり、好ましくは 5 時間乃至 14 時間である。

【0146】

本工程において用いられる反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、具体的には、例えば、キシレン、トルエン、ジオキサン等が挙げられる。

【0147】

このようにして得られる化合物 (16) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 12) 本工程は、化合物 (16) の有する  $Y_3$  を除去して、化合物 (17) を製造する方法である。

【0148】

本工程における反応は、前記工程 6 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物 (17) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0149】

(工程 13) 本工程は、

(工程 13-1) 塩基の存在下、化合物 (17) と化合物 (10)  $W-Y_4$  とを反応させて、本発明に係る化合物 (I-2) を製造するか、又は、

(工程 13-2) 塩基の存在下、化合物 (17) と化合物 (10-1)  $W_p-Y_4$  (ここで、p は、前記式 (II-1)、(II-2) 又は (II-3) 中のアミノ基の保護基を示す。) と反応させた後に、該化合物 (10-1) のアミノ基の保護基を除去して、本発明に係る化合物 (I-2) を製造する方法である。工程 13-1 における反応は、前記工程 7-1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる行うことができ、また、工程 13-2 における反応は、前記工程 7-2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

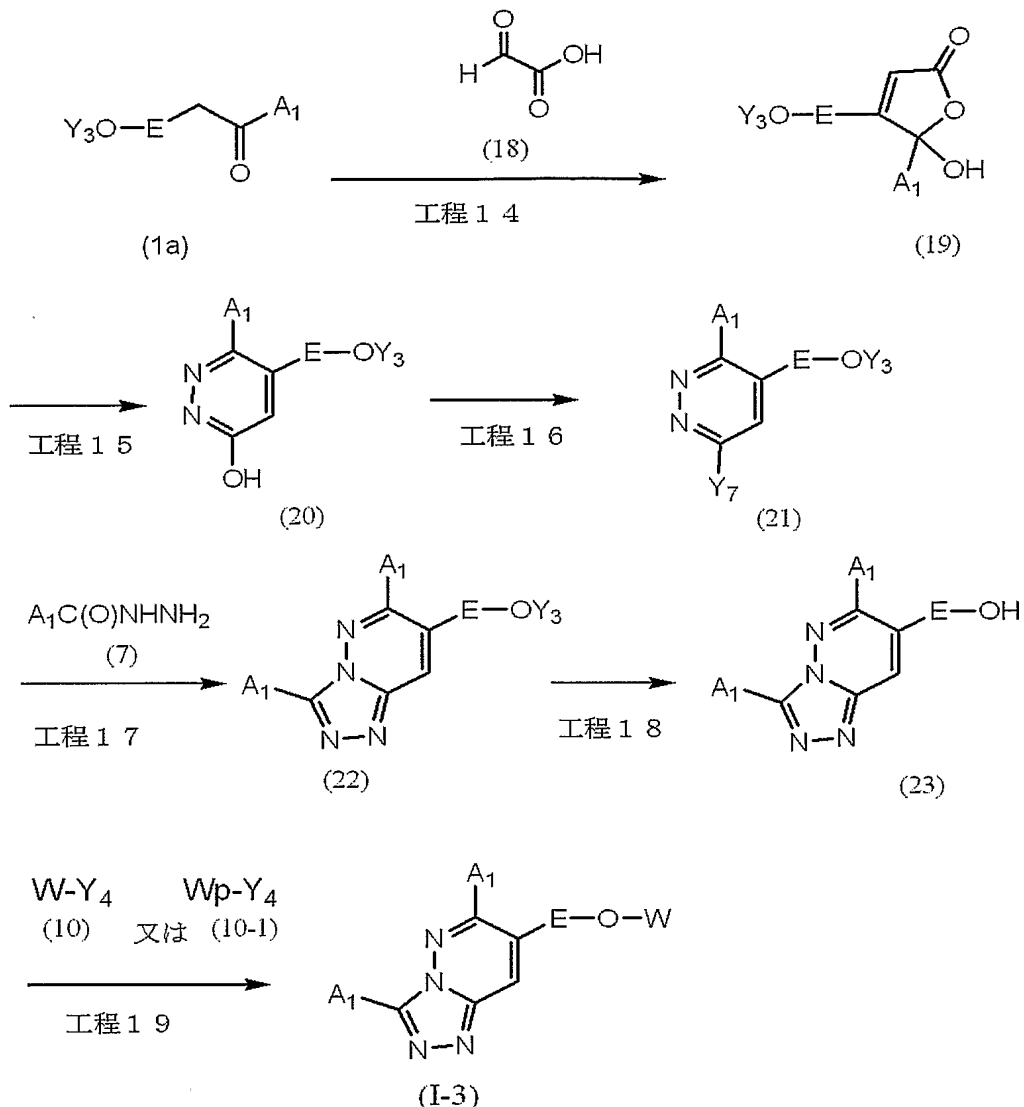
【0150】

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I-3) は、例えば、以下の方法によって、製造することができる。

【0151】

## 【化 26】



[式中、各記号は前記定義に同じ]

(工程 14) 本工程は、化合物 (1a) とグリオキシル酸 (18) とを反応させることにより化合物 (19) を製造する方法である。

## 【0152】

本工程において用いられる化合物 (1a) としては、具体的には、例えば、4-メトキシフェニルアセトン等が挙げられる。

## 【0153】

本工程において用いられるグリオキシル酸 (18) の量は、化合物 (1a) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至過剰当量、好ましくは、1.2 乃至 1.5 当量である。

## 【0154】

反応温度は、通常 0 度乃至 200 度であり、好ましくは 10 度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

## 【0155】

反応時間は、通常 1 時間乃至 24 時間であり、好ましくは 5 時間乃至 15 時間である。本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

## 【0156】

このようにして得られる化合物(19)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0157】

(工程15)本工程は、化合物(19)とヒドラジンとを反応させて、化合物(20)を製造する方法である。

【0158】

本工程における反応は、前記工程2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0159】

このようにして得られる化合物(20)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0160】

(工程16)本工程は、化合物(20)の有するヒドロキシ基を脱離基 $Y^7$ に変換して、化合物(21)を製造する工程である。

【0161】

本工程における反応は、前記工程10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0162】

このようにして得られる化合物(21)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0163】

(工程17)本工程は、化合物(21)とヒドラジド誘導体(7)  $A^1C(O)NHNH_2$  とを反応させることにより、化合物(22)を製造する方法である。本工程における反応は、前記工程11と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0164】

このようにして得られる化合物(22)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0165】

(工程18)本工程は、化合物(22)の有する $Y_3$ を除去して、化合物(23)を製造する方法である。

【0166】

本工程における反応は、前記工程6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0167】

このようにして得られる化合物(23)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0168】

(工程19)本工程は、

(工程19-1) 塩基の存在下、化合物(23)と化合物(10)  $W-Y_4$  ( $W$ 及び $Y_4$ は、前記と同じ意味を示す)とを反応させて、本発明に係る化合物(I-3)を製造するか、  
又は、

(工程19-2) 塩基の存在下、化合物(23)と化合物(10-1)  $W_p-Y_4$  ( $W$ 、 $p$ 及び $Y_4$ は、前記と同じ意味を示す)とを反応させた後に、アミノ基の保護基を除去

して、本発明に係る化合物 (I-2) を製造する方法である。工程 19-1 における反応は、前記工程 7-1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることができる。また、工程 19-2 における反応は、前記工程 7-2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

# 【0169】

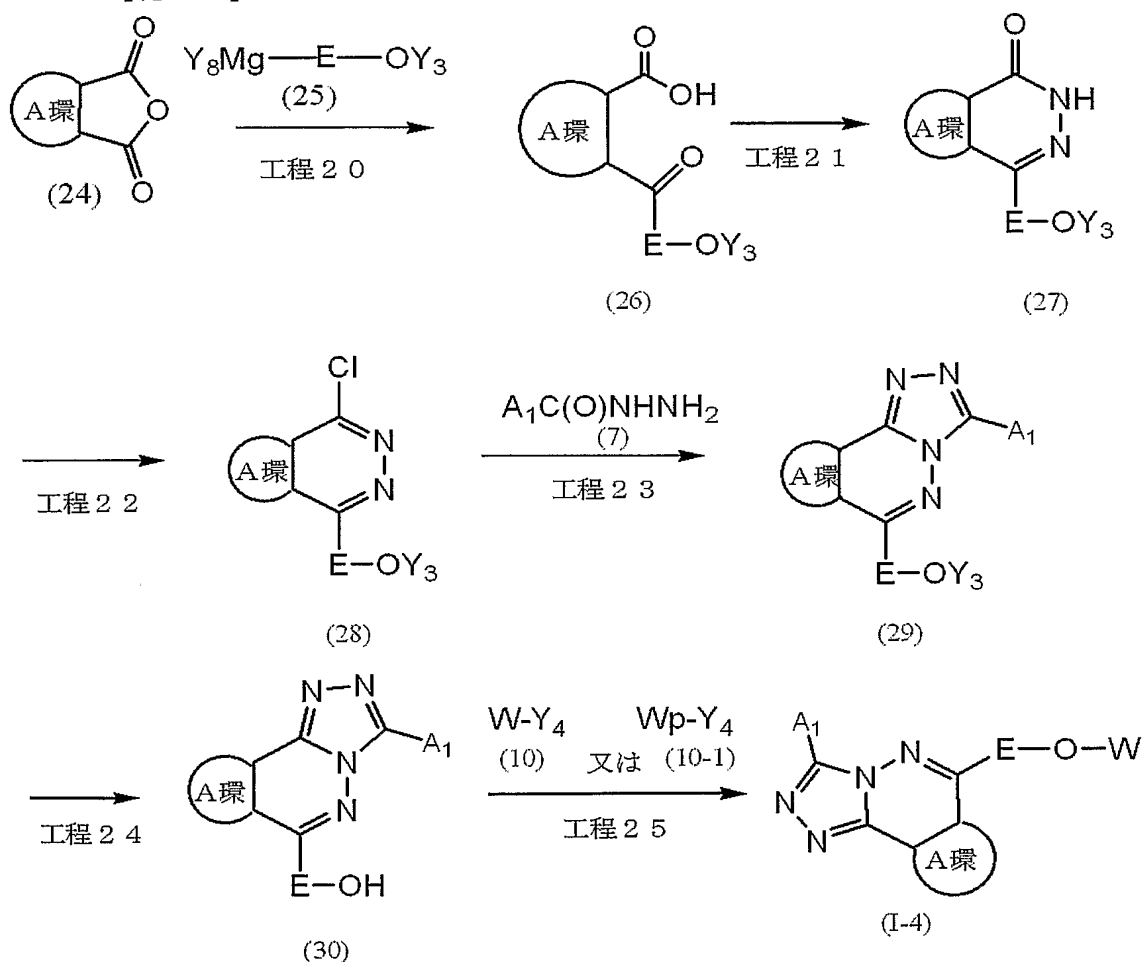
このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

# 【0170】

本発明に係る化合物 (I-4) は、例えば、以下の方法によって、製造することができる。

# 【0171】

## 【化 27】



# 【0172】

[式中、 $Y_8$  は、臭素原子等のハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同じ意味を示す]

(工程 20) 本工程は化合物 (24) と化合物 (25) とを反応させて、化合物 (26) を製造する方法である。

# 【0173】

本工程において用いられる化合物 (25) は、いわゆるグリニャー試薬であり、化合物 (24) との反応において、化合物 (26) を製造するものであれば、いかなるものでもよいが、具体的には、例えば、4-メトキシフェニルマグネシウムブロミド、4-メトキシフェニルマグネシウムクロライド、4-メトキシフェニルマグネシウムヨーゾド等が挙げられる。

# 【0174】



本工程において用いられる (25) の量は、化合物 (24) 1 当量に対して、通常 1 当量乃至 過剰当量、好ましくは、1.0 乃至 1.5 当量である。

【0175】

反応温度は、通常 -50 度乃至 200 度度であり、好ましくは 0 度乃至反応に用いる溶媒の沸点までである。

【0176】

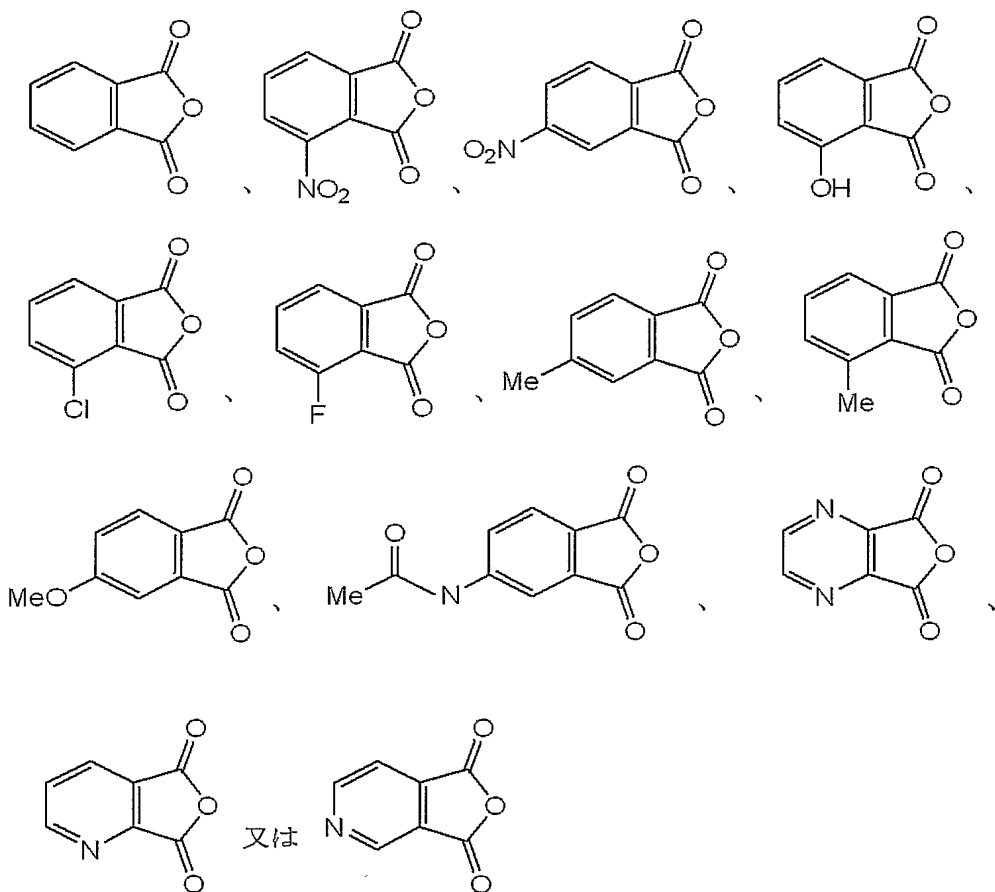
反応時間は、通常 5 分間乃至 7 日間であり、好ましくは 1 時間乃至 24 時間である。  
本工程において用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

【0177】

また、本工程において用いられる化合物 (24) としては、例えば、式 (24-1)

【0178】

【化 28】



(24-1)

【0179】

等で表わされる化合物が挙げられる。

このようにして得られる化合物 (26) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程 21) 本工程は、化合物 (26) とヒドラジンとを反応させて、化合物 (27) を製造する方法である。

【0180】

本工程における反応は、前記工程 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

このようにして得られる化合物(27)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程22)本工程は、化合物(27)の有するオキシ基を脱離基 $Y^7$ に変換して、化合物(28)を製造する工程である。

【0181】

本工程における反応は前記工程10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

工程22において、オキシ基を塩素原子に変換する場合には、例えば、オキシ塩化リン等を用いることができる。

【0182】

用いられるオキシ塩化リンの量等の反応条件は、前記工程10と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを用いることにより製造することができる。

【0183】

このようにして得られる化合物(28)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0184】

(工程23)本工程は、化合物(28)とヒドラジド誘導体(7)  $A_1C(O)NHNH_2$  とを反応させることにより化合物(29)を製造する方法である。

【0185】

本工程における反応は、前記工程11と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0186】

このようにして得られる化合物(29)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

(工程24)本工程は、前記工程(29)の有する $Y_3$ を除去して、化合物(30)を製造する工程である。

【0187】

本工程における反応は、前記工程6と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0188】

このようにして得られる化合物(30)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。

【0189】

(工程25)本工程は、

(工程25-1)塩基の存在下、化合物(30)と化合物(10)  $W-Y_4$  とを反応させて、本発明に係る化合物(I-4)を製造するか、又は

(工程25-2)塩基の存在下、化合物(30)と化合物(10-1)  $W_p-Y_4$  (各記号は前記と同様の意味を示す)で表わされる化合物とを反応させて、本発明に係る化合物(I-4)を製造する方法である。

【0190】

工程25-1における反応は、前記工程7-1と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができ、また、工程25-2における反応は、前記工程7-2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

【0191】

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物である一般式 (I)、(I-2)、(I-3) 又は (I-4) の化合物は、通常の方法により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、再沈殿、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を挙げることができる。

#### 【0192】

これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができる。また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

#### 【0193】

本発明に係る含窒素縮合ヘテロ芳香環誘導体は、薬学的に許容される塩として存在することができる。前記式 (I) で表される化合物は常法に従って、製造することができる。当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、塩基付加塩としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。次に式 (I) で表される化合物が示す医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例において証明される。

#### 薬理試験例 1 (ヒスタミンアナログ結合阻害試験)

ヒトヒスタミン 3 受容体をコードする cDNA 配列 [国際特許出願 WO 00/39164 号明細書参照] を、発現ベクター pCR2.1、pEF1x (インビトロジェン社製) 及び pCIneo (プロメガ社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America)、84 巻、7413 頁 (1987 年) 参照] を用いて宿主細胞、HEK293 及び CHO-K1 (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、ヒスタミン 3 受容体発現細胞を得た。

ヒスタミン 3 受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物、20 nM の R-methylhistamine (ヒスタミンアナログ、シグマ社製)、10  $\mu$ M GDP (グアニンヌクレオチド三リン酸、シグマ社製)、200 pM [<sup>35</sup>S] GTP $\gamma$ S (グアニンヌクレオチド三リン酸アナログ、アマシャム社製)、SPA 樹脂 (Wheat germ agglutinin SPA beads、アマシャム社製) とともに、アッセイ緩衝液 (50 mM トリス緩衝液、100 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4) 中で 96 ウェルオブティプレート (パッカー社) において、25℃、3 時間インキュベーションし、3,000 rpm で遠心後、トップカウント (パッカー社) にて活性を求めた。非特異的結合は 10  $\mu$ M GTP $\gamma$ S (シグマ社製) 存在下で測定し、特異的 [<sup>35</sup>S] GTP $\gamma$ S 結合に対する被験化合物の 50% 阻害濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を求めた [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、135 巻、383 頁 (2002 年) 参照]。その結果を以下の表に示す。

## 【0194】

## 【表1】

実施例番号	IC50 (nM)
実施例 1	6.8
実施例 10	1.8
実施例 19	1.4
実施例 24	10

## 【0195】

一般式 (I) で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、これを用いた肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の予防剤又は治療剤を提供することを目的とする。

本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

## 【0196】

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

## 【0197】

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤 1.0～100重量%、好ましくは 1.0～60重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

## 【0198】

本発明化合物は代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用な他剤と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。したがって、本発明は同時の又は時間が異なる投与の全てを含むと解釈すべきであり、本発明における投与はどのように解釈すべきである。本発明化合物と代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用な他剤との組み合わせの範囲には、原則として代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用ないかなる医薬製剤との組み合わせも包含される。

## 【0199】

本発明の化合物は、高血圧、肥満に関連する高血圧、高血圧関連疾病、心臓肥大、左心室肥大、代謝性疾患、肥満、肥満関連疾病等に有効な薬剤(以下、「併用薬剤」という。)と組み合わせて使用することができる。かかる薬剤は、前記疾病の予防又は治療において、同時に、別々に、又は順次に投与することが可能である。本発明の化合物を1又は2以上の併用薬剤と同時に使用する場合、単一の投与形態である医薬組成物とすることができる。しかしながら、コンビネーション療法においては、本発明の化合物を含む組成物と併用薬剤とを、投与対象に対し、異なった包装として、同時に、別々に、または順次に投与してもよい。それらは、時間差をおいて投与してもよい。

## 【0200】

併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することができる。併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物; 併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)等が挙げられる。本発明の化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。本発明で用いられる併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「高脂血症治療薬」、「高血圧治療薬」、「抗肥満薬」等が挙げられる。これらの併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えば1) グリダゾン類 (glitazones) [例えばシグリダゾン (ciglitazone)、ダルグリダゾン (darglitazone)、エングリダゾン (englitazone)、イサグリダゾン (isaglitazone) (MCC-555)等]、ピオグリタゾン (pioglitazone)、ロシグリダゾン (rosiglitazone)、トログリタゾン (troglitazone)、BRL49653、CLX-0921、5-BT2D、GW-0207、LG-100641、LY-300512等のPPAR $\gamma$ アゴニスト; 2) メトホルミン (metformin)、ブホルミン (buformin)、フェンホルミン (phenformin)等のビグアナイド剤; 3) プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害剤; 4) アセトヘキサミド、クロルプロバミド、ジアビネス (diabinese)、グリベンクラミド (glibenclamide)、グリピジド (glipizide)、グリブリド (glyburide)、グリメピリド (glimepiride)、グリクラジド (gliclazide)、グリペンジド (glipentide)、グリキドン (gliquidone)、グリソラミド (glisolamide)、トラザミド、トルブタミド等のスルホニルレア; 5) レパグリニド (repaglinide)、ナテグリニド (nateglinide)等のメグリチニド (meglitinides)類; 6) アカルボース (acarbose)、アジポシン (adiposine)、カミグリボース (camiglibose)、エミグリテート (emigliate)、ミグリトール (miglitol)、ボグリボース (voglibose)、プラジミシン-Q (pradimicin-Q)、サルボスタチン (salbostatin)、CKD-711、MDL-25,673、MDL-73,945、MOR14等の $\alpha$ -グルコシドヒドロキシラーゼ阻害薬; 7) テンダミスタット (tendamistat)、トレスタチン (trestatin)、A13688等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤; 8) リノグリリド (linoglitride)、A-4166等のインスリン分泌促進剤; 9) クロモキシル (clomoxir)、エトモキシル (etomoxir)等の脂肪酸酸化抑制剤; 10) ミダグリゾール (midaglizole)、イサグリドール (isaglidole)、デリグリドール (deriglidole)、イダゾキサン (idazoxan)、エラロキサン (earoxan)、フルパロキサン (fluparoxan)等のA2アンタゴニスト; 11) ビオタ (biota)、LP-100、ノバラピド、insulin detemir、insulin lispro、insulin glargine、インスリン亜鉛、Lys-P-Insulin、GLP-1 (73-7)、GLP1アミド (7-36)等のインスリンまたはインスリンミメティック; 12) JT-501、ファルグリタゾール (farglitazar)等の非チアゾリジンジオン; 13

)CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90及びSB219994等のP P A R  $\alpha/\gamma$  双アゴニスト等が挙げられる。

上記「高脂血症治療薬」としては、例えば、1) コレスチリルアミン、コレセヴェレム (colesevelam)、コレスチポール (colestipol)、交差デキストランのジアルキルアミノアルキル誘導体、Colestid登録商標、LoCholest登録商標、Questran登録商標等の胆汁酸吸収促進剤；2) アトルバスタチン (atorvastatin)、イタバスタチン (itavastatin)、フルバスタチン (fluvastatin)、ロバスタチン (lovastatin)、プラバスタチン (pravastatin)、リバスタチン (rivastatin)、ロスバスタチン (rosuvastatin)、シンバスタチン (simvastatin)、ZD-4522等のHMG-CoA還元酵素阻害薬；3) HMG-CoA合成阻害剤；4) スナトールエステル、 $\beta$ -シトステロール、ステロールグルコシド、エゼチミベ (ezetimibe) 等のコレステロール吸収阻害剤；5) アバシミベ (avasimibe)、エフルシミベ (eflucimibe)、KY-505、SMP-709等のアシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素阻害剤；6) JTT705、トルセトラピブ (torcetrapib)、CP532632、BAY-63-2149、SC-591、SC-795等のCETP阻害剤；7) スクワレン合成阻害剤、8) プロブコール等の抗酸化剤、9) ベクロフィブラート、ベンザフィブラート、シプロフィブラート、クロフィブラート、エトフィブラート、フェノフィブラート、ジェンカベン (gemcabene)、ジェンフィブロジル (gemfibrozil)、GW-7647、BM-170744、LY-518674、フィブリック酸誘導体 (例えばAtromid登録商標、Lopid登録商標、Tricor登録商標等) 等のP P A R  $\alpha$  アゴニスト；10) GW-4064、SR-103912等のF X R レセプターアンタゴニスト；11) GW3965、T9013137、XTC0-179628等のL X R レセプターアゴニスト；12) ナイアシン等のリポプロテイン合成阻害剤；13) レニン-アンジオテンシン系阻害剤；14) ミクロゾーム性トリグリセリド輸送阻害剤；15) BARA1453、SC435、PHA384640、S-435、AZD7706等の胆汁酸再吸収阻害剤；16) GW501516、GW590735等のP P A R  $\delta$  アゴニスト；17) トリグリセリド合成阻害剤；18) LAB687、CP346086等のM T T P 阻害剤；19) 低密度リポプロテイン；20) スクワレンエポキシダーゼ阻害剤；21) 血小板凝集阻害剤；22) MK-591等の5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク阻害剤；等が挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えば1) クロロチアリドン、クロロチアジド、ジクロロフェナミド、ヒドロフルオロチアジド、インダパミド (indapamide)、ヒドロクロロチアジド等のチアジド系；ブメタニド (bumetanide)、エサクリニック酸 (ethacrynic acid)、フロセミド、トルセミド等のループ系、アミロリド、トリウムテレン等のナトリウム系、スピロノラクトン、エピレノン等のアルドステロンアンタゴニスト系等の利尿剤；2) アセブトロール (acebutolol)、アテノロール、ベタゾロール (betaxolol)、ベバントロール (bevantolol)、ビソプロロール (bisoprolol)、ボピンドロール (bopindolol)、カルテオロール (carteolol)、カルベジロール (carvedilol)、セリプロロール (celiprolol)、エスモロール (esmolol)、インデノロール (indenolol)、メタプロロール (metoprolol)、ナドロール (nadolol)、ネビボロール (nebivolol)、ペンブトロール (penbutolol)、ピンドロール、プロパノロール、ソタロール、タータトロール (tertatolol)、チリソロール (tilisolol)、チモロール等の $\beta$ -アドレナリンブロッカー；3) アムロジピン (amlodipine)、アラニジピン (aranidipine)、アゼルニジピン (azelnidipine)、バルニジピン (barnidipine)、ベニジピン (benidipine)、ベプリジル (bepridil)、シナルジピン (cinaldipine)、クレビジピン (clevidipine)、ジルチアゼム (diltiazem)、エホニジピン (efonidipine)、フェロジピン (felodipine)、ガロパミル (gallopamil)、イスラジピン (isradipine)、ラシジピン (lacidipine)、レミルジピン (lemildipine)、レルカニジピン (lercanidipine)、ニカルジピン (nicardipine)、ジフェニピン (nifedipine)、ニルヴァジピン (nilvadipine)、ニモデピン (nimodipine)、シソルジピン (nisoldipine)、ニトレジピン (nitrendipine)、マニジピン (manidipine)、プラニジピン (pranidipine)、バラパミル (verapamil) 等のカルシウムチャネルブロッカー；4) ベナゼプリル、カプトプリル、シラザプリル (cilazapril)、デラプリル (delapril)、エナラプリル、フォシノプリル (fosinopril)、イミダプリル、ロシノプリル、モエキシプリル (moexipril)、キナプリル (quinapril)、キナプリラット

(quinapril)、ラミプリル (ramipril)、ペリンドプリル (perindopril)、ペリンドロプリル (perindopri)、カニプリル (quanipril)、スピラプリル (spirapril)、テノカプリル (tenocapril)、トランドラプリル (trandolapril)、ゾフェノプリル (zofenopril) 等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬;5)オマパトリラット (omapatrilat)、カドキサトリル (cadoxatril)、エカドトリル、フォシドトリル (fosidotril)、サンパトリラット (sapatrilat)、AVE7688、ER4030等の中性エンドペプチダーゼ阻害剤;6)テゾセンタン (tezosentan)、A308165、YM62899等のエンドセリンアンタゴニスト;7)ヒドララジン、クロニジン、ミノキシジル、ニコチニルアルコール等の血管拡張剤;8)カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、プラトサルタン (prazosentan)、タソサルタン (tasosentan)、テルミサルタン (telmisartan)、バルサルタン、EXP-3137、FI6828K、RNH6270等のアンジオテンシンII拮抗薬;9)ニプラジロール、アロチノロール、アモスラロール等の $\alpha/\beta$ アドレナリンブロッカー;10)テラゾシン、ウラピジル (urapidil)、プラゾシン、ブナゾシン、トリマゾシン、ドキサゾシン、ナフトピジル、インドラミン、WHIP164、XEN010等の $\alpha_1$ ブロッカー;11)ロフェキシジン (lofexidine)、チアメニジン (tiamenidine)、モキシニジン (moxonidine)、リレメニジン (rilmenidine)、グアノベン (guanobenz) 等の $\alpha_2$ アゴニスト;12)アルドステロン阻害剤等が挙げられる。

上記「抗肥満薬」としては、例えば1)パロセチン (paroxetine)、フルオキセチン (fluoxetine)、フェンフルラミン (fenfluramine)、フルボキサミン (fluvoxamine)、セルトラリン (sertraline)、イミプラミン等の5HT(セロトニン)トランスポーター阻害剤;2)GW320659、デシプラミン、タルスプラム (talsupram)、ノミフェンシン等のノルエピネフリントランスポーター阻害剤;3)リモナバント (Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、BAY-65-2520 (バイエル)、SLV-319 (ソルベイ)、その他USP5,532,237、USP4,973,587、USP5,013,837、USP5,081,122、USP5,112,820、USP5,292,736、USP5,624,941、USP6,028,084、WO96/33159、WO98/33765、WO98/43636、WO98/43635、WO01/09120、WO01/96330、WO98/31227、WO98/41519、WO98/37061、WO00/10967、WO00/10968、WO97/29079、WO99/02499、WO01/58869、WO02/076949、WO01/64632、WO01/64633、WO01/64634、WO03/006007、WO03/007887及びEP-658546に開示化合物等のカンナビノイド1受容体1 (CB-1) アンタゴニスト/インバースアゴニスト;4)WO01/87355、WO02/08250等を開示化合物等のグレリンアンタゴニスト;5)チオペラミド、3-(1Hイミダゾール-4-イル)プロピル N-(ペンテニル)カーボネート、クロベンプロピット (clobenpropit)、ヨードフェンプロピット、イモプロキシフェン、GT2395、A331440、WO02/15905を開示化合物、O-[3-(1H-イミダゾ-4-イル)プロパノール]カーバメート、ピペラジン含有H3受容体アンタゴニスト (Lazewska, D. et al., Pharmazie, 56:927-32 (2001)、ベンゾフェノン誘導体 (Sasse, A. et al., Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001))、置換N-フェニルカーバメート (Reidemeister, S. et al., Pharmazie, 55:83-6 (2000))、プロキシフェン誘導体 (Sasse, A. et al., J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000))等のヒスタミン (H3) アンタゴニスト/インバースアゴニスト;6)T-226296 (Takeda)、SNP-7941 (Synaptic)、その他WO01/82925、WO01/87834、WO02/051809、WO02/06245、WO02/076929、WO02/076947、WO02/04433、WO02/51809、WO02/083134、WO02/094799、WO03/004027及び特開2001-226269号に開示の化合物等のMCH-1Rアンタゴニスト;7)MCH-2Rアゴニスト/アンタゴニスト;8)3-クロロ-5-(1-(6-[2-(5-エチル-4-メチル-チアゾール-2-イル)-エチル]-4-モルホリニル-4-イル-ピリジン-2-イルアミノ)-エチル)フェニル]カルバミン酸イソプロピルエステル、BIBP3226、BIBO3304、LY-357897、CP-671906、GI-264879、その他USP6001836、WO96/14307、WO01/23387、WO99/51600、WO01/85690、WO01/85098、WO01/85173及びWO01/89528に開示化合物等のNPY1アンタゴニスト;9)152804、GW-569180A、GW-594884A、GW-587081X、GW-548118X、FR235,208、FR226928、FR240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、JCF-104、H409/22、その他USP6,140,354、USP6,191,160、USP6,258,837、USP6,313,298、USP6,337,332、USP6,329,395、USP340,683、USP6,326,375、USP6,329,395、USP6,337,332、USP6,335

, 345、EP-01010691、EP-01044970、W097/19682、W097/20820、W097/20821、W097/20822、W097/20823、W098/27063、W000/107409、W000/185714、W000/185730、W000/64880、W000/68197、W000/69849、W001/09120、W001/14376、W001/85714、W01/85730、W001/07409、W001/02379、W001/02379、W001/23388、W001/23389、W001/44201、W001/62737、W001/62738、W001/09120、W002/20488、W002/22592、W002/48152、W002/49648、W002/094789及びNor man et al., J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000)に開示の化合物等のNPY 5 アンタゴニスト; 10) ヒト組換えレプチン(PEG-OB, Hoffman La Roche)、組換えメチオニルレプチン(アムゲン)等のレプチン; 11) USP5, 552, 524、USP5, 552, 523、USP5, 552, 522、USP5, 521, 283、W096/23513、W096/23514、W096/23515、W096/23516、W096/23517、W096/23518、W096/23519及びW096/23520に開示化合物等のレプチン誘導体; 12) ナルメフェン(Revex登録商標)、3-メトキシナルトレキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、W000/21509の開示化合物等のオピオイドアンタゴニスト; 13) SB-334867A、その他W001/96302、W001/68609、W002/51232、W002/51838及びW003/023561に開示化合物等のオーレキシントゴニスト; 14) ボンベシン受容体サブタイプ3 アゴニスト; 15) AR-R15849、GI-181771、JMV-180、A-71378、A-71623、SR-146131、その他USP-5739106に開示化合物等のコレシストキニンA (CCK-A) アゴニスト; 16) GI-181771(Glaxo-SmithKline)、SR146131(Sanofi Synthelabo)、ブタビンダイド(butabindide)、PD170, 292、PD149164(ファイザー)等のCNTF(ciliary neurotrophic factors); 17) axokine(Regeneron)、その他W094/09134、W098/22128、W099/43813に開示の化合物等のCNTF誘導体; 18) NN703、ヘキサレリン(hexarelin)、MK-0677、SM-130686、CP-424, 391、L-692, 429、L-163, 255、USP6358951、アメリカ特許庁出願番号2002/049196、同2002/022637、W001/56592、W002/32888に開示の化合物等の成長ホルモン分泌受容体アゴニスト; 19) BVT933、DPCA37215、IK264、PNU22394、WAY161503、R-1065、YM348、その他USP3, 914, 250、W002/36596、W002/48124、W002/10169、W001/66548、W002/44152、W002/51844、W002/40456及びW002/40457に開示の化合物等のセロトニンレセプター2Cアゴニスト; 20) メラノコルチン3受容体アゴニスト; 21) CHIR86036(Chiron)、ME-10142、ME-10145(Melacure)、その他W099/64002、W000/74679、W001/991752、W001/74844、W001/70708、W001/70337、W001/91752、W002/059095、W002/059107、W002/059108、W002/059117、W002/12166、W002/11715、W002/12178、W002/15909、W002/068387、W002/068388、W002/067869、W003/007949及びW003/009847に開示の化合物等のメラノコルチン4受容体アゴニスト; 22) シブトラミン(Meridia登録商標/Reductil登録商標)及びその塩、その他USP4, 746, 680、USP4, 806, 570、USP5, 436, 272、アメリカ特許庁出願番号2002/0006964、W001/27068及びW001/62341に開示の誘導体等のモノアミン再吸収阻害剤; 23) デキシフェンフルラミン(dexfenfluramine)、フルオレチン(fluxetine)、その他USP6, 365, 633、W001/27060及びW001/162341に開示のセロトニン再取り込み阻害剤; 24) グルカゴン様ペプチド1(glu cagon-like peptidel)アゴニスト; 25) トピラメート(Topiramate)(Topimax登録商標); 26) フィトファーム化合物57(phytopharm)(例えば、CP644, 673); 27) アセチルCoAカルボキシラーゼ2(ACC2)阻害剤; 28) AD9677/TAK677(大日本製薬/武田薬品)、CL-316, 243、SB418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、W427353、トレカドリン(Trecadrine)、ZenecaD7114、SR59119A、その他USP5705515、USP5451677、W001/74782及びW002/32897、に開示化合物等の $\beta$ アドレナリンレセプター3アゴニスト; 29) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ1阻害剤; 30) ジアシルグリセロールアシルトランスフェラーゼ2阻害剤; 31) カルレニン(Cerulenin)、C75等の脂肪酸合成阻害剤; 32) テオフィリン、ペントキシフィレン(pentoxifylline)、ザプリナスト(zapr inast)、シルデナフィル(sildenafil)、アミリノン(amrinone)、ミルリノン(milr inone)、シルスタミド(cilostamide)、ロピプラム(rolipram)、及びシロミラスト(c ilomilast)等のホスホジエステラーゼ阻害剤; 32) KB-2611(KaroBioBMS)、その他W002/15845、特開2000-256190に開示の化合物等のサイロイドホルモン $\beta$ アゴニスト; 33) フィタニ ン酸、4-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-2-ナフタレニル)-1-プロ ペニル]安息香酸(TTNPB)、レチノイック酸(retinoic acid)、その他W099/00123に開示 の化合物等のフィタニック酸(phytanic acid); 34) オレオイルエストロン、その他del M



ar-Grasa, M. et al., Obesity Research, 9:202-9 (2001)に開示の化合物等のアシルエストロゲン; 35) グルココルチコイドアンタゴニスト; 36) BVT3498、BVT2733、その他W001/90091、W001/90090、W001/90092に開示化合物等の11- $\beta$ ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ1型阻害剤; 37) ステアリル c o A 脱飽和剤1阻害剤 (stearyl-CoA desaturase-1); 38) イソロイシンチアゾリジド (isoleucine thiazolidide)、バリンピロリジド (valine pyrrolidide)、NVP-DPP728、AF237、P93/01、TSL225、TMC-2A/2B/2C、FE999011、P9310/K364、VIP0177、SDZ274-444、その他W003/004498、W003/004496、EP1258476、W002/083128、W002/062764、W003/000250、W003/002530、W003/002531、W003/002553、W003/002593、W003/000180及びW003/000181に開示の化合物等のジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤; 39) テトラヒドロリプタチン (orlistat/Xenical登録商標)、TritonWR1339、RHC80267、リブスタチン、テアサポニン (tea saponin)、ジエチルウンベリフェリルホスフェート (diethylumbelliferyl phosphate)、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、バリラクトン (valilactone)、エステラシン (esteracin)、エベラクトン A (ebelactone A)、エベラクトン B (ebelactone B)、RHC80267、その他W001/77094、USP4,598,089、USP4,452,813、USP5,512,565、USP5,391,571、USP5,602,151、USP4,405,644、USP4,189,438及びUSP4,242,453に開示の化合物等のリパーゼ阻害剤; 40) 脂肪酸トランスポーター阻害剤; 41) ジカルボキシレートトランスポーター阻害剤; 42) グルコーストランスポーター阻害剤; 43) ホスフェートトランスポーター阻害剤等が挙げられる。

上記組み合わせ薬剤は、本発明の化合物と上記併用薬剤との1種又は2種以上を併用することにより得られる。又、上記組み合わせ薬剤は、糖尿病治療薬及び高脂血症治療薬からなる群から選択される1種又は2種以上の薬剤と組み合わせることにより、代謝性疾患の予防又は治療に有用である。そして特に高血圧治療薬及び抗肥満薬を含有する組み合わせは、糖尿病治療薬及び／又は高脂血症治療薬を加えることにより、相乗的效果をもって代謝性疾患の予防又は治療に有用である。

#### 【0201】

本発明の化合物を例えば臨床の場合で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人1日あたり、0.01~100mg/kg、好ましくは0.03~1mg/kgを1~数回に分けて、また非経口投与の場合は、0.001~10mg/kg、好ましくは0.001~0.1mg/kgを1~数回に分けて投与するのが好ましい。

#### 【0202】

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な効果的薬物量を容易に決定し処理することができる。

#### 【実施例】

##### 【0203】

以下に製剤例、実施例及び参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

##### 製剤例 1

実施例 1 の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部を均一に混合して、350  $\mu$ m 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

##### 製剤例 2

実施例 1 の化合物 45 部、澱粉 15 部、乳糖 16 部、結晶性セルロース 21 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 30 部を均一に混合した後、破碎造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 177  $\mu$ m の大きさの顆粒剤とする。

##### 製剤例 3

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対してステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し直径 10 mm の錠剤を作製する。

## 製剤例 4

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作製する。

実施例の薄層クロマトグラフは、プレートとして Silicagel 60F<sub>245</sub> (Merck) を、検出法として UV 検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、Wakogel<sup>TM</sup> C-300 (和光純薬) を、逆相カラム用シリカゲルとしては、YMC-GE<sup>TM</sup> ProC18 (山村化学研究所) を用いた。マススペクトルは Quattro II (マイクロマス社製) を用いてエレクトロスプレーイオン化法 (ESI) で測定する。

## 【0204】

下記の実施例における略号の意味を以下に示す。

i-Bu: イソブチル基  
 n-Bu: n-ブチル基  
 t-Bu: t-ブチル基  
 Me: メチル基  
 Et: エチル基  
 Ph: フェニル基  
 i-Pr: イソプロピル基  
 n-Pr: n-プロピル基  
 CDCl<sub>3</sub>: 重クロロホルム  
 CD<sub>3</sub>OD: 重メタノール  
 DMSO-d<sub>6</sub>: 重ジメチルスルホキシド

下記に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

s: シングレット  
 d: ダブレット  
 dd: ダブルダブレット  
 t: トリプレット  
 m: マルチプレット  
 br: ブロード  
 q: カルテット  
 J: カップリング定数  
 Hz: ヘルツ

## 実施例 1

2-[4-(3-ピペリジニン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジオキソブチル酸 エチルエステルの合成

4-メトキシアセトフェノン 7.51 g (0.05 mol) 及びジエチルオキサレート 8.77 g (0.06 mol) の DMF 溶液 (200 ml) に氷冷下、65% 油性水素化ナトリウム 4.00 g (0.10 mol) を加えた後、窒素雰囲気下、100 度で一晩攪拌した。反応液に 2N 塩酸水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 2:1) により精製し 4-(4-メトキシフェニル)-2,4-ジオキソブチル酸 エチルエステル 12.52 g (収率: 100%) を黄色固体として得た。

5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルの合成

得られたエステル体 7.12 g (28.44 mmol) のエタノール溶液 (50 ml) に

ヒドラジン 1.52 ml (31.28 mmol) 加えた後、反応液を 60 度で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル 6.76 g (収率: 96%) を白色固体として得た。

[5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノールの合成  
得られたエステル体 2.31 g (9.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (30 ml) に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 890 mg (18.8 mmol) を加え、反応液を氷冷下 1 時間攪拌した。反応液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、[5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-イル]-メタノール 1.67 g (収率: 87%) を白色固体として得た。

5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒドの合成  
得られたアルコール体 1.67 g (8.20 mmol) のクロロホルム溶液 (30 ml) に、二酸化マンガン 4.06 g (41.0 mmol) を加え、80 度で 8 時間攪拌した。反応液をセライトで濾過した後、減圧下濃縮し 5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド 762 mg (収率: 44%) を白色固体として得た。

2-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジンの合成  
得られたアルデヒド体 202 mg (1.00 mmol) のキシレン溶液 (5 ml) にホルモヒドラジド 66 mg (1.10 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 151 mg (1.10 mmol) を加えた後、還流下で 2 時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、2-(4-メトキシフェニル)-ピラゾール [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジンの粗精製物を 200 mg 得た。

4-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-2-イルフェノールの合成  
得られたトリアジン体 200 mg のクロロホルム溶液 (4 ml) に三臭化ホウ素 1M ジクロロメタン溶液 4 ml (4.00 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-2-イルフェノールの粗精製物を 124 mg 得た。

#### 表題化合物の合成

得られたフェノールに体 53 mg (0.25 mmol) に 1-(3-クロロフェニル)-ピペリジン塩酸塩及び炭酸カリウム 53 mg (0.28 mmol) を加え 80 度で 2 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) により精製し、表題化合物 12 mg (収率: 14%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50 (m, 4H), 1.62 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 6.95 (m, 1H), 7.00 (dd, 2H, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.89 (dd, 2H, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 9.29 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 9.43 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 338 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 2

2-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-

ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン・トリフルオロ酢酸塩2-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン・塩酸塩の合成

実施例 1 で得られた 4-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル-フェノール及び参考例 1 で得られた 1-tert-ブトキシカルボニル-4-クロロ-ピペリジンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより 2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジンを得た。次いで、2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジンの有する Boc 基を文献記載の方法（例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス・・・）に記載の方法、これに準じた方法により除去して、2-[4-(ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン・塩酸塩を得た。

表題化合物の合成

2-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン・塩酸塩 66 mg (0.2 mmol) のメタノール溶液 (5 ml) にシクロペンタノン 20  $\mu$ l (0.24 mmol) 及び塩化亜鉛 16 mg (0.12 mmol)、シアノホウ素化ナトリウム 20 mg (0.3 mmol) を加え、室温で、一晩時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮し、得られた残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル: H<sub>2</sub>O = 10% - 95%、グラジエント) で精製することにより表題化合物 (4 mg, 4%) を得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23 (m, 2H), 1.60 (br, 5H), 2.10 (m, 6H), 2.50 (m, 2H), 2.85 (br, 2H), 4.47 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.02 (dd, 2H, J=2.7, 8.6 Hz), 7.92 (dd, 2H, J=2.7 Hz, 8.6 Hz), 9.27 (d, 1H, J=5.6 Hz), 9.42 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 364 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 3

3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン

実施例 3 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに、4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.62 (br, 6H), 2.0 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 4.09 (m, 2H), 7.03 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.74 (d, 2H, J=8.8 Hz), 9.24 (d, 1H, J=2.0 Hz), 9.37 (d, 1H, J=2.4 Hz)

ESI-MS (m/e): 352 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 4

3-エチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3aH-ピラゾロ [1, 5-d] [1, 2, 4] トリアジン

実施例 4 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに、4'-メトキシブチロフェノンを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせ

わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.34 (t, 3H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 1.40 (m, 2H), 1.62 (br, 4H), 2.00 (m, 2H), 2.40 (m, 6H), 2.98 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 7.08 (dd, 2H,  $J=2.8, 8.4\text{ Hz}$ ), 7.67 (dd, 2H,  $J=2.8, 8.4\text{ Hz}$ ), 9.27 (d, 1H,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 9.37 (d, 1H,  $J=2.4\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 366  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 5

7-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

実施例 5 の化合物は、実施例 1 で得られた 5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.61 (br, 6H), 2.03 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.49 (t, 2H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.04 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.00 (dd, 2H,  $J=2.0, 6.8\text{ Hz}$ ), 7.92 (dd, 2H,  $J=2.0, 6.8\text{ Hz}$ ), 9.23 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 6

7-(5-メチル-イソキサゾール-3-イル)-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

実施例 6 の化合物は、実施例 1 で得られた 5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド及びホルミルヒドラジドの代わりに 5-メチルイソキサゾール-3-カルボヒドラジドを用いて実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.63 (s, 3H), 4.08 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.00 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.10 (s, 2H), 7.96 (dd, 2H,  $J=2.4, 7.2\text{ Hz}$ ), 9.35 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 7

7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン

実施例 7 の化合物は、実施例 1 で得られた 5-(4-メトキシフェニル)-2H-ピラゾール-3-カルボアルデヒド及びホルミルヒドラジドの代わりに ベンズヒドラジドを用いて実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (br, 2H), 1.65 (br, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 4.08 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 6.99 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.06 (s, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.93 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.61 (dd, 2H,  $J=1.2, 7.6\text{ Hz}$ ), 9.28 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 8

3-メチル-7-フェニル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン]

実施例 8 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに 4'-メトキシプロピオフェノンを、ホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (m, 2H), 1.60 (br, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 6H), 2.52 (s, 3H), 4.08 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.00 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.04 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.96 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.60 (d, 2H,  $J=7.6\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 428  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 9

3-メチル-2-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-7-(ピリジン-3-イル)-3aH-ピラゾロ[1,5-d][1,2,4]トリアジン]

実施例 9 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに 4'-メトキシプロピオフェノンを、ホルミルヒドラジドの代わりにニコチン酸ヒドラジドを用いて、実施例 1 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 6H), 2.02 (m, 2H), 2.42 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 4.08 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.02 (d, 2H,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 7.52 (m, 1H), 7.79 (d, 2H,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.81 (m, 1H), 8.94 (m, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.89 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 429  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 10

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブチル酸エチルエステルの合成

4'-メトキシアセトフェノン 15.02 g (0.10 mol) 及びエチルグリオキサレートの 45% トルエン溶液 (25 ml) を 100 度で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 2:1) により精製し 2-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-4-オキソブチル酸エチルエステル 20.62 g (収率: 82%) を黄色油状物として得た。

6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン-3-オール の合成

得られたエステル体 20.62 g (82.0 mmol) のエタノール溶液 (50 ml) にヒドラジン 4.91 ml (98.0 mmol) 加えた後、反応液を 60 度で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン-3-オール 16.18 g (収率: 80%) を白色固体として得た。

3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジンの合成

得られたピリダジン体 10.00 g (49.5 mmol) に氷冷下、オキシ塩化リン 50 ml を加え、反応液を還流下 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン 4.41 g (収率: 40%) の白色固体として得た。

#### 6-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾール [4, 3-b] ピリダジンの合成

得られたクロル体 4.41 g (20.0 mmol) のキシレン溶液 (5 ml) にホルモビドラジド 1.80 g (30.0 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 4.13 g (30.0 mmol) を加えた後、還流下で 2 時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 1:2) により精製し、6-(4-メトキシフェニル)-[1, 2, 4] トリアゾール [4, 3-b] ピリダジン 1.23 g (収率: 27%) を得た。

#### 4-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イルフェノールの合成

得られたトリアジン体 107 mg (0.47 mmol) のクロロホルム溶液 (4 ml) に三臭化ホウ素 1 M ジクロロメタン溶液 1.5 ml (1.50 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-6-イルフェノールの粗精製物を 90 mg 得た。

#### 表題化合物の合成

得られたフェノールに体 34 mg (0.16 mmol) に 1-(3-クロロプロピル)-ピペリジン塩酸塩 95 mg (0.48 mmol) 及び炭酸カリウム 66 mg (0.48 mmol) を加え 80 度で 2 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) により精製し、表題化合物 6 mg (収率: 10%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (br, 6H), 2.00 (m, 2H), 2.42 (m, 6H), 4.10 (t, 2H, J=6.0 Hz), 7.05 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.56 (d, 1H, J=9.6 Hz), 7.92 (d, 2H, J=9.2 Hz), 8.14 (d, 1H, J=9.2 Hz), 9.11 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 338 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 11

#### 7-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 11 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに 4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.58 (br, 8H), 2.07 (br, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 4.10 (t, 2H, J=6.4 Hz), 7.04 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.45 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.93 (s, 1H), 9.04 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 352 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 12

#### 3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2

， 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 12 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 4.10 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.03 (d, 2H,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.49 (d, 1H,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.93 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 13

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 13 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにトリフルオロ酢酸ヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (m, 4H), 4.10 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.04 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71 (d, 1H,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.95 (d, 2H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.20 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 406  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 14

3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 14 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにピバル酸ヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより無色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 1.68 (s, 9H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.10 (t, 2H,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.03 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.47 (d, 1H,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.90 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 8.07 (d, 1H,  $J=9.6\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 394  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 15

3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 15 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.03 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 4.11 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.07 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.57 (m, 4H), 7.97 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.19 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 8.88 (d, 2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ )



ESI-MS ( $m/e$ ): 414  $[M+H]^+$

#### 実施例 16

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 16 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに 2-ピコリン酸ヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 4.10 (t, 2H,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 7.05 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45 (m, 1H), 7.61 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 7.91 (d, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.98 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.21 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 8.51 (d, 1H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 8.89 (d, 1H,  $J=1.6, 4.4\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 415  $[M+H]^+$

#### 実施例 17

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 17 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにニコチン酸ヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 4.11 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.06 (d, 2H,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 7.52 (m, 1H), 7.62 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 7.97 (d, 2H,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 8.20 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ ), 8.75 (dd, 1H,  $J=2.0, 4.8\text{ Hz}$ ), 8.83 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.86 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 415  $[M+H]^+$

#### 実施例 18

7-メチル-3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 18 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに 4'-メトキシプロピオフェノンを、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 4.11 (t, 2H,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.06 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.48 (m, 5H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 428  $[M+H]^+$

#### 実施例 19

6-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1,

2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5H-フラン-2-オンの合成

4-メトキシフェニルアセトン 16.42 g (0.10 mol) 及びグリオキシル酸の 45% 水溶液 (19.4 ml, 0.11 mol) を 100 度で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、5-ヒドロキシ-4-(4-メトキシフェニル)-5-メチル-5H-フラン-2-オンの粗精製物を得た。

5-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリダジン-3-オールの合成

得られたフラン体の粗精製物のエタノール溶液 (50 ml) にヒドラジン 5.27 ml (105.0 mmol) を加えた後、反応液を 60 度で 4 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、5-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-ピリダジン-3-オール 9.66 g (収率: 45%) を白色固体として得た。

6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-ピリダジンの合成

得られたピリダジン体 5.92 g (27.4 mmol) に氷冷下、オキシ塩化リン 30 ml を加え、反応液を還流下 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-ピリダジン 3.91 g (収率: 61%) の白色固体として得た。

7-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジンの合成

得られたクロル体 352 mg (1.5 mmol) のキシレン溶液 (5 ml) にホルモヒドラジド 135 mg (2.25 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩 310 mg (2.25 mmol) を加えた後、還流下で 2 時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 1:2) により精製し、7-(4-メトキシフェニル)-6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン 75 mg (収率: 21%) を得た。

4-(6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-7-イル)-フェノールの合成

得られたトリアジン体 107 mg (0.47 mmol) のクロロホルム溶液 (4 ml) に三臭化ホウ素 1M ジクロロメタン溶液 1.5 ml (1.41 mol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-(6-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン-7-イル)-フェノールの粗精製物 68 mg を得た。

表題化合物の合成

得られたフェノール体 68 mg (0.3 mmol) に 1-(3-クロロフェニル)-ピペリジン塩酸塩 89 mg (0.45 mmol) 及び炭酸カリウム 124 mg (0.90 mmol) を加え 80 度で 2 時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール = 10:1) により精製し、表題化合物 79 mg (収率: 75%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup> HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.4

2 (s, 3H), 2.50 (m, 4H), 4.11 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 7.06 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.48 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.53 (d, 1H,  $J=8.4$  Hz)  
 ESI-MS (m/e): 352 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 20

3, 6-ジメチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 20 の化合物は、実施例 19 で得られた 6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色個体物として得られた。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 4.07 (t, 2H,  $J=6.0$  Hz), 6.84 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.26 (d, 2H,  $J=8.8$  Hz), 7.64 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 366 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 21

6-メチル-3-フェニル-4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 21 の化合物は、実施例 19 で得られた 6-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色個体物として得られた。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 4.08 (t, 2H,  $J=6.8$  Hz), 7.02 (d, 2H,  $J=6.4$  Hz), 7.29 (d, 2H,  $J=6.4$  Hz), 7.50 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 8.52 (d, 2H,  $J=7.2$  Hz)

ESI-MS (m/e): 428 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 22

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド[3, 2-d]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

2-(4-メトキシベンゾイル)-ニコチン酸と 3-(4-メトキシベンゾイル)-ピリジン-2-カルボン酸の混合物の合成

4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドの 1M ジエチルエーテル溶液 110 ml (0.11 mol) に 4-ブロモアニソール 13.77 ml (0.10 mol) を加え 60 度で一晩攪拌した。反応液に 1N 塩酸水溶液を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、反応液を減圧濃縮し、2-(4-メトキシベンゾイル)-ニコチン酸と 3-(4-メトキシベンゾイル)-ピリジン-2-カルボン酸の混合物 1.99 g (収率: 8%) を黄色油状物として得た。

8-(4-メトキシフェニル)-6H-ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-オンと 5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-オンの混合物の合成

得られたケトン体 1.91 g (7.4 mmol) のエタノール溶液 (20 ml) にヒドラジン 0.45 ml (8.9 mmol) を加えた後、反応液を 60 度で 4 時間攪拌した。反

応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、8-(4-メトキシフェニル)-6H-ピリド[2, 3-d]ピリダジン-5-オンと5-(4-メトキシフェニル)-7H-ピリド[2, 3-d]ピリダジン-8-オンの混合物として1.58 g (収率: 84%) を白色固体として得た。

5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジンと8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジンの混合物の合成

得られたフタラジン体5.05 g (2.0 mmol) に氷冷下、オキシ塩化リン25 ml を加え、反応液を還流下6時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジンと8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジン1.72 g (収率: 86%) の白色固体として得た。

6-(4-メトキシフェニル)-ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジンと6-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジンの混合物の合成

得られたクロル体272 mg (1.0 mmol) のキシレン溶液(5 ml) にホルモヒドラジド91 mg (1.5 mmol)、トリエチルアミン塩酸塩206 mg (1.5 mmol) を加えた後、還流下で二時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し6-(4-メトキシフェニル)-ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジンと6-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジンの混合物を得た。

4-(ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-フェノールと4-(ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-フェノールの混合物の合成

得られたピリダジン体のクロロホルム溶液(4 ml) に三臭化ホウ素1 Mジクロロメタン溶液1.5 ml (1.5 mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-(ピリド[3, 2-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-フェノールと4-(ピリド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル)-フェノールの粗精製物101 mgを得た。

表題化合物の合成

得られたフェノール体101 mg (0.38 mmol) に1-(3-クロロフェニル)-ピペリジン塩酸塩115 mg (0.58 mmol) 及び炭酸カリウム158 mg (1.14 mmol) を加え80度で2時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム: メタノール=10:1)により精製し、表題化合物5 mg (収率: 34%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.12 (t, 2H, J=6.4 Hz), 7.07 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 9.04 (d, 1H, J=8.4 Hz), 9.08 (s, 1H), 9.12 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 389 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 23

3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリ  
ド[2, 3-d][1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 23 の化合物は、実施例 22 で得られた 8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド[2, 3-d]ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体物として得られた。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 4.15 (t, 2H, J=6.0 Hz), 7.11 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.52 (m, 3H), 7.65 (m, 3H), 8.30 (d, 1H, J=6.8 Hz), 8.52 (dd, 2H, J=2.0, 6.0 Hz), 9.21 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 24

3-フェニル-6-[6-(3-ピペリジン-1-イルプロピル)-ピリジン-3-イル  
メトキシ]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

6-クロロ-3-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジンの合成  
(4-クロロフタラジン-1-イル)-ヒドラジン 194 mg (1.0 mmol) 及びトリエチルアミン 182 μl (1.3 mmol) のキシレン溶液 (10 ml) に塩化ベンゾイル 128 μl (1.1 mmol) を加えた後、還流下で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮することにより 6-クロロ-3-フェニル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン 208 mg (収率: 74%) を黄色固体として得た。

## 表題化合物の合成

得られたクロロ体 56 mg (0.20 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に [6-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-ピリジン-3-イル]-メタノール 53 mg (0.24 mmol) 及び 65% 油性水素化ナトリウム 10 mg (0.20 mmol) を加えた後、窒素雰囲気下、80 度で一晩攪拌した。反応液に 2N 塩酸水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出し、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄し、乾燥後、減圧下に濃縮した。減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル = 2:1) により精製し表題化合物を 6 mg (収率: 65%) を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (br, 6H), 2.52 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.78 (m, 2H), 7.94 (t, 1H, J=7.6 Hz), 8.20 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.37 (d, 2H, J=8.4 Hz), 8.70 (m, 2H)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 25

3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

2-(4-メトキシフェニル)-安息香酸の合成

4-メトキシフェニルマグネシウムブロミドの1Mジエチルエーテル溶液100ml (0.11mol) に4-ブロモアニソール13.77ml (0.10mol) を加え60度で一晩攪拌した。反応液に1N塩酸水溶液を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチルエステル=1:2) により精製し、2-(4-メトキシフェニル)-安息香酸25.63g (収率: 100%) を黄色油状物として得た。

#### 4-(4-メトキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オンの合成

得られたケトン体17.33g (67.6mmol) のエタノール溶液(100ml) にヒドラジン4.10ml (81.2mmol) を加えた後、反応液を60度で4時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、4-(4-メトキシフェニル)-2H-フタラジン-1-オン9.46g (収率: 55%) を白色固体として得た。

#### 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジンの合成

得られたフタラジン体5.05g (20mmol) に氷冷下、オキシ塩化リン25ml を加え、反応液を還流下6時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン4.00g (収率: 74%) の白色固体として得た。

#### 6-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジンの合成

得られたクロル体2710mg (1.0mmol) のキシレン溶液(5ml) にベンズヒドラジド163mg (1.2mmol)、トリエチルアミン塩酸塩165mg (1.2mmol) を加えた後、還流下で二時間攪拌した。反応液に水を添加し、酢酸エチルエステルで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し6-(4-メトキシフェニル)-3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジンの粗精製物350mgを得た。

#### 4-(3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-イル)-フェノールの合成

得られたトリアジン体305mgのクロロホルム溶液(4ml) に三臭化ホウ素1Mジクロロメタン溶液1.5ml (1.5mmol) を加えた後、室温で一晩攪拌した。反応液に水を添加し、クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水溶液で洗浄した。無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧下に濃縮し、4-(3-フェニル-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン-6-イル)-フェノールの粗精製物400mgを得た。

#### 表題化合物の合成

得られたフェノール体35mg (0.1mmol) に1-(3-クロロフェニル)-ピペリジン塩酸塩30mg (0.15mmol) 及び炭酸カリウム42mg (0.30mmol) を加え80度で2時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=10:1) により精製し、表題化合物10mg (収率: 22%) を白色固体として得た。

<sup>1</sup> HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (br, 8H), 2.14 (m, 2H), 2.60 (m, 4H), 4.15 (t, 2H, J=6.4Hz), 7.09 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.48 (m, 3H), 7.64 (d, 2H, J=8.8Hz), 7.73 (t, 1H, J=8.0Hz), 7.94 (m, 2H), 8.49 (d, 2H, J=6.

8 Hz), 8.80 (d, 1H, J=8.0 Hz)  
ESI-MS (m/e): 464 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 26

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-3-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

実施例 26 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びニコチン酸ヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより黄色個体物として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (br, 8H), 2.12 (m, 2H), 2.45 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 7.02 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.10 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.46 (m, 2H), 7.64 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.75 (m, 2H), 7.98 (m, 2H), 8.70 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.79 (m, 2H)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 27

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-3-(ピリジン-2-イル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

実施例 27 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及び 2-ピコリン酸ヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより \_\_\_\_\_ として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (br, 8H), 2.07 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.13 (t, 2H, J=6.0 Hz), 7.09 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.75 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.85 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.97 (m, 2H), 8.47 (d, 1H, J=7.6 Hz), 8.85 (d, 2H, J=8.0 Hz)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 28

3-フェニル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 28 の化合物は、実施例 22 で得られた 5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにベンズヒドラジドを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.4 (m, 4H), 4.12 (t, 2H, J=6.8 Hz), 7.09 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.52 (m, 3H), 7.80 (m, 1H), 8.05 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.52 (dd, 2H, J=1.6, 8.0 Hz), 9.06 (dd, 1H, J=2.0, 8.0 Hz), 9.11 (m, 1H)

ESI-MS (m/e): 465 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 29

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 29 の化合物は、実施例 22 で得られた 5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジンを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体物として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.25 (m, 2H), 7.09 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.69 (m, 2H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.11 (s, 1H), 9.22 (d, 1H,  $J=6.0\text{ Hz}$ )  
ESI-MS ( $m/e$ ): 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 30

3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [3, 2-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 30 の化合物は、実施例 22 で得られた 5-クロロ-8-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 4.12 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.07 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.78 (m, 1H), 7.98 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.97 (dd, 1H,  $J=1.6, 8.0\text{ Hz}$ ), 9.08 (m, 1H)  
ESI-MS ( $m/e$ ): 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 31

3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-ピリド [2, 3-d] [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 31 の化合物は、実施例 22 で得られた 8-クロロ-5-(4-メトキシフェニル)-ピリド [2, 3-d] ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、実施例 22 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色個体物として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 4.11 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.11 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.57 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.64 (m, 1H), 8.25 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 9.17 (dd, 1H,  $J=2.0, 4.8\text{ Hz}$ )  
ESI-MS ( $m/e$ ): 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 32

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

実施例 32 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びベンズヒドラジドの代わりにホルミルヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色



固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.12 (t, 2H,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.09 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.74 (t, 1H,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.96 (m, 2H), 8.75 (d, 1H,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.03 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 388  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 33

3-メチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 33 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びベンズヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.05 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 4.14 (t, 2H,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.10 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.61 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.72 (t, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.93 (m, 2H), 8.73 (d, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 402  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 34

6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-3-トリフルオロメチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 34 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びベンズヒドラジドの代わりにトリフルオロ酢酸ヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.13 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.09 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.61 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.84 (m, 1H), 8.00 (t, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.05 (d, 1H,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.81 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 456  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### 実施例 35

3-tert-ブチル-6-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 35 の化合物は、実施例 25 で得られた 1-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)-フタラジン及びベンズヒドラジドの代わりに、ピバル酸ヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.60 (br, 8H), 1.65 (s, 9H), 2.10 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.13 (t, 2H,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.08 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.60 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.71

(m, 1H), 7.87 (t, 1H, J=6.8 Hz), 7.93 (d, 1H, J=8.0 Hz), 8.72 (d, 1H, J=8.4 Hz)  
ESI-MS (m/e): 444 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 36

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 36 の化合物は、実施例 10 で得られた 4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル-フェノールを用いて、実施例 10 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26 (br, 2H), 1.63 (br, 5H), 1.91 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.43 (br, 1H), 2.59 (br, 1H), 2.85 (br, 2H), 4.47 (br, 1H), 7.04 (d, 2H, J=9.5 Hz), 7.55 (d, 1H, J=9.5 Hz), 7.91 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.14 (d, 1H, J=9.5 Hz), 9.10 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 364 [m+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 37

6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 37 の化合物は、実施例 10 で得られた 4-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン-6-イル-フェノール及び実施例 2 で用いたシクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 10 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74 (m, 2H), 1.89 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.22 (br, 2H), 2.59 (br, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 4.45 (br, 1H), 7.03 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55 (d, 1H, J=9.5 Hz), 7.90 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.13 (d, 1H, J=9.5 Hz), 9.10 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 350 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 38

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 38 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 10 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43 (br, 2H), 1.65 (br, 4H), 1.88 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.38 (br, 2H), 2.52 (br, 1H), 2.83 (br, 2H), 2.86 (s, 3H), 4.44 (br, 1H), 7.05 (d, 2H, J=9.2 Hz), 7.51 (d, 1H, J=9.6 Hz), 7.94 (d, 2H, J=8.8 Hz), 8.08 (d, 1H, J=10.0 Hz)

ESI-MS (m/e): 378 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 39

6- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -7-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 39 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに 4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例 10 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (br, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.84 (br, 2H), 4.42 (br, 1H), 7.04 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 378  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 40

7- [4- (3-ピペリジン-1-イルプロポキシ) -フェニル] - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 40 の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに 4-メトキシフェニルアセトアルデヒドを用いて、実施例 19 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (br, 8H), 2.06 (m, 2H), 2.50 (m, 4H), 4.10 (t, 2H,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.07 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.60 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.14 (d, 1H,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 8.65 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.10 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 338  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 41

7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 41 の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに 4-メトキシフェニルアセトアルデヒドを、ホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 19 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (br, 2H), 1.61 (br, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.39 (br, 2H), 2.55 (br, 1H), 2.83 (br, 2H), 2.84 (s, 3H), 4.42 (br, 1H), 7.06 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.58 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 8.07 (d, 1H,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 8.62 (d, 1H,  $J=2.4\text{ Hz}$ )

ESI-MS ( $m/e$ ): 378  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 42

7- [4- (1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ) フェニル] -6-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 42 の化合物は、実施例 19 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.26 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.42 (br, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.86 (br, 2H), 4.42 (br, 1H), 7.02 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (d, 1H,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 9.04 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 378  $[\text{M}+\text{H}]$

#### 実施例 43

7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3,6-ジメチル-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

実施例43の化合物は、ホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例19及び実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色油状物として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.87 (m, 2H), 4.42 (br, 1H), 7.01 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.26 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.79 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 392  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 44

7-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

実施例44の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに4-メトキシフェニルアセトアルデヒドを用いて、実施例19及び実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (br, 2H), 1.62 (br, 5H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.38 (br, 1H), 2.55 (br, 1H), 2.83 (br, 2H), 4.42 (br, 1H), 7.07 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.59 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.14 (d, 1H,  $J=1.6\text{ Hz}$ ), 8.65 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 9.10 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 45

7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン

実施例45の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに4-メトキシフェニルアセトアルデヒドを、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例19及び実施例2と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70 (m, 2H), 1.88 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.19 (br, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 4.43 (br, 1H), 7.07 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.59 (d, 2

H, J = 8.8 Hz), 8.14 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 9.10 (s, 1H)  
ESI-MS (m/e) : 350 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 46

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 46 の化合物は、ベンズヒドラジドの代わりにホルミルヒドラジドを用いて、実施例 25 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (br, 2H), 1.69 (br, 4H), 1.91 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.40 (br, 2H), 2.56 (br, 1H), 2.85 (br, 2H), 4.45 (br, 1H), 7.10 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.58 (d, 2H, J = 9.8 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.96 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 8.76 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.06 (s, 1H)  
ESI-MS (m/e) : 414 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 47

6-[4-(1-シクロペンチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[3, 4-a]フタラジン

実施例 47 の化合物は、ベンズヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを用いて、実施例 25 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 2.40 (br, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.86 (br, 1H), 3.73 (m, 1H), 4.46 (br, 1H), 7.09 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.60 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 7.72 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.92 (q, 2H, J = 7.3 Hz), 8.72 (d, 1H, J = 7.8 Hz)  
ESI-MS (m/e) : 428 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 48

6-[4-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 48 の化合物は、1-(3-クロロプロピル)ピペリジンの代わりに、1-(3-クロロプロピル)ピロリジンを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.86 (br, 6H), 2.12 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 4.14 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 7.05 (d, 2H, J = 9.2 Hz), 7.57 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 9.11 (s, 1H)

ESI-MS (m/e) : 324 [M+H]<sup>+</sup>

## 実施例 49

3-メチル-7-[4-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 49 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりに、アセトヒドラジドを用いて、実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (br, 6H), 2.04 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 4.09 (t, 2H,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 7.06 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.58 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.07 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.62 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ )  
ESI-MS ( $m/e$ ): 352  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 50

7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 50 の化合物は、4-メトキシフェニルアセトンの代わりに 4-メトキシフェニルアセトアルデヒドを、ホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 19 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.74 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.65 (br, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 4.42 (br, 1H), 7.06 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.58 (d, 1H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 8.07 (d, 2H,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 8.62 (d, 1H,  $J=2.0\text{ Hz}$ )  
ESI-MS ( $m/e$ ): 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 51

6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3-メチル-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジン

実施例 51 の化合物は、実施例 10 で得られた 3-クロロ-6-(4-メトキシフェニル)-ピリダジン及びホルミルヒドラジドの代わりにアセトヒドラジドを、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 10 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.06 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 4.44 (br, 1H), 7.05 (d, 2H,  $J=9.2\text{ Hz}$ ), 7.51 (d, 2H,  $J=9.6\text{ Hz}$ ), 7.94 (d, 1H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 8.08 (d, 1H,  $J=10.0\text{ Hz}$ )  
ESI-MS ( $m/e$ ): 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$

## 実施例 52

6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-[1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

実施例 52 の化合物は、ベンズヒドラジドの代わりにホルミルヒドラジドを、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 25 及び実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより、白色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.62 (br, 2H), 1.90 (br, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.21 (m, 2H), 2.67 (br, 2H), 2.77 (br, 1H), 4.47 (br, 1H), 7.09 (d, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.59 (d, 2H,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.76 (q, 1H,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 7.96 (q, 2H,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 8.76 (d, 1H,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 9.06 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 53

6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-7-メチル-  
[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 53 の化合物は、4'-メトキシアセトフェノンの代わりに 4'-メトキシプロピオフェノンを用いて、実施例 10 及び実施例 2 で用いたシクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 2 及び実施例 10 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色固体として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.20 (br, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.65 (br, 2H), 2.76 (m, 1H), 4.43 (br, 1H), 7.04 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.45 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.94 (s, 1H), 9.05 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 54

7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-6-メチル-  
[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 54 の化合物は、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 2 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物質として得られた。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.73 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 2.06 (m, 4H), 2.24 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 4.41 (br, 1H), 7.02 (d, 2H,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.27 (d, 2H,  $J=8.4\text{ Hz}$ ), 7.86 (d, 1H,  $J=4.4\text{ Hz}$ ), 9.04 (s, 1H)

ESI-MS ( $m/e$ ): 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$

#### 実施例 55

7-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)フェニル]-3, 6-ジ-  
メチル-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン

実施例 55 の化合物は、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 43 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより淡黄色油状物質として得られた。

<sup>1</sup> HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 2.05 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 4.40 (br, 1H), 7.02 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.26 (d, 2H, J=8.4 Hz), 7.79 (s, 1H)

ESI-MS (m/e): 378 [M+H]<sup>+</sup>

#### 実施例 56

6-[4-(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-メチル- [1, 2, 4] トリアゾロ [3, 4-a] フタラジン

実施例 56 の化合物は、シクロペンタノンの代わりにシクロブタノンを用いて、実施例 47 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより白色固体として得られた。

<sup>1</sup> HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.73 (m, 2H), 1.93 (m, 4H), 2.07 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 4.48 (br, 1H), 7.09 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.60 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.71 (t, 1H, J=7.8 Hz), 7.92 (q, 2H, J=7.0 Hz), 8.72 (d, 1H, J=7.8 Hz)

ESI-MS (m/e): 414 [M+H]<sup>+</sup>

#### 参考例 1

1-tert-ブチルオキシカルボニル-4-クロロ-ピペリジン

参考例 1 の化合物は、4-クロロ-ピペリジン塩酸塩を用いて、前述の文献記載の方法（例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. Green 著、第 2 版、John Wiley & Sons 社、1991 年、等）と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより製造することができる。

#### 【産業上の利用可能性】

##### 【0205】

本発明に係る化合物 (I) 又はその薬学的に許容される塩は、強力なヒスタミン受容体 H<sub>3</sub> アゴニスト又はインバースアゴニスト活性を有しており、肥満症、糖尿病、ホルモン分泌異常、高脂血症、痛風、脂肪肝等の代謝系疾患、例えば狭心症、急性・うつ血性心不全、心筋梗塞、環状動脈硬化症、高血圧、腎臓病、電解質異常等の循環器系疾患、例えば過食症、情動障害、うつ病、不安、癲癇、譫妄、痴呆、統合失調症、注意欠陥・多動性障害、記憶障害、アルツハイマー氏病、パーキンソン病、睡眠障害、認知障害、運動障害、感覚異常、嗅覚障害、てんかん、モルヒネ耐性、麻薬依存症、アルコール依存症等の中枢及び末梢神経系疾患の治療及び／又は予防に有用である。

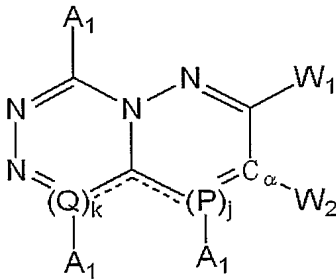


## 【書類名】 要約書

## 【要約】

本発明は、ヒスタミンH<sub>3</sub>受容体拮抗作用又はヒスタミンH<sub>3</sub>受容体の有する恒常的活性を抑制する作用を有することから、肥満症、糖尿病等の治療に有用な式(I)

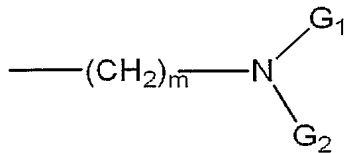
## 【化1】



(I)

[式中、A<sub>1</sub> は、水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基等を示し、Pは炭素原子等を示し、Qは、炭素原子等を示し、W<sub>1</sub> 及びW<sub>2</sub> は、前記A<sub>1</sub> 又はE-O-Wを示し、(ここにおいて、Eは、置換基を有していてもよいフェニル基等を示し、Wは、式(I-1))

## 【化1】



(II-1)

(ここにおいて、G<sub>1</sub> 及びG<sub>2</sub> は、低級アルキル基等を示し、mは、2乃至4の整数を示す) ] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩に関する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 4 - 0 4 2 1 7 1
受付番号	5 0 4 0 0 2 6 4 2 6 5
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 1 9 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 2月18日

特願 2 0 0 4 - 0 4 2 1 7 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 5 0 7 2 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号

氏 名

萬有製薬株式会社